

Aus der Abteilung für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie
des Dr. von Haunerschen Kinderspitals
der Ludwig-Maximilian-Universität München
Leitung: Prof. Dr. med. Heinrich Schmidt
Vorstand: Prof. Dr. Dr. Christoph Klein

Reevaluation des TSH-Neugeborenen-
Screenings für frühgeborene Kinder
unter 32 vollendeten
Schwangerschaftswochen
in Bayern im Zeitraum 1999 bis 2013

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Aline Marie Fischer
aus Düsseldorf

2020

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Heinrich Schmidt
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Roland Gärtner
	Prof. Dr. Orsolya Genzel-Boroviczény
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Uta Nennstiel MPH
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	15.10.2020

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	6
2	THEORETISCHER HINTERGRUND.....	9
2.1	Die Schilddrüse	9
2.1.1	Biochemische und physiologische Grundlagen	9
2.1.2	Anlage und Entwicklung der Schilddrüse und Reifung des Regelkreises	11
2.1.3	Pathologien der Schilddrüse.....	15
2.2	Angeborene Schilddrüsenfunktionsstörungen bei Neugeborenen	15
2.2.1	Verschiedene Formen von Hypothyreose und Hyperthyreotropinämien in der Neugeborenenzeit	15
2.2.2	Epidemiologie, Verlauf, Therapie und Prognose.....	20
2.2.3	Schilddrüsenfunktion bei Frühgeborenen	23
2.3	Das Neugeborenen-Screening (NGS)	28
2.3.1	Neugeborenen-Screening in Bayern und seine Besonderheiten	30
2.3.2	Durchführung der Untersuchungen	31
2.3.3	Evidenz des Neugeborenen-Screenings auf Hypothyreose im Allgemeinen....	32
2.3.4	Kongenitale Hypothyreose: Screening-Parameter, Follow-Up und besondere Patientengruppen.....	33
2.3.5	Einflussfaktoren auf die Schilddrüsenfunktion und/oder das Screening-Ergebnis	34
2.3.6	Bisherige Ansätze aus der Literatur zur Verbesserung des NGS bei Frühgeborenen.....	39
2.3.7	Zusammenfassung der bisherigen Literatur und Empfehlungen zum NGS auf Hypothyreose bei Frühgeborenen	41
3	METHODENTEIL.....	43
3.1	Überblick, Datengrundlage und Datenbeschaffung	43
3.2	Patientengut und Stichprobenbeschreibung	45
3.3	Untersuchungsparameter	45
3.3.1	Daten zur Geburt.....	45

3.3.2	Screening-Parameter und Werte der Konfirmationsdiagnostik	46
3.3.3	Einflussnahme durch Medikamente und/oder Transfusionen	46
3.3.4	Anamnese der Mutter	47
3.3.5	Auslassversuch und Differenzierung zwischen permanenter und transienter Hypothyreose	47
3.4	Einordnung in die verschiedenen Arten der Hypothyreose	47
3.4.1	Kongenitale persistierende Hypothyreose	48
3.4.2	Transiente Hypothyreose	48
3.4.3	Hyperthyreotropinämie	49
3.4.4	Diagnose unklar	49
3.5	Statistische Auswertung	49
4	ERGEBNISSE	51
4.1	Beschreibung der Ergebnisse mittels deskriptiver Statistik	51
4.2	Betrachtung der verschiedenen Diagnosen und Vertiefung ausgewählter Einzelfälle 57	
4.2.1	Merkmale der Kinder mit persistierender Hypothyreose	57
4.2.2	Merkmale der Kinder mit transienter Hypothyreose	59
4.2.3	Merkmale der Kinder mit Hyperthyreotropinämie	61
4.2.4	Beschreibung der „unklaren Fälle“	64
4.3	Genauere Untersuchung und Einordnung der Laborwerte	65
4.3.1	Analyse der Werte für TSH	65
4.3.2	Analyse der Werte für fT4	67
4.4	Bestimmung und Auswertung der Prävalenzen	68
4.4.1	Gesamtprävalenz	68
4.4.2	Prävalenz der persistierenden Hypothyreose	69
4.4.3	Prävalenz der Kinder mit eindeutiger Behandlungsindikation	69
4.4.4	Prävalenz der transienten Hypothyreose	70
5	DISKUSSION	71
5.1	Ergebnisdiskussion	72
5.1.1	Einordnung und Vergleich der Prävalenzen	72

5.1.2	Genauere Beleuchtung der einzelnen Formen und einzelner Fälle	73
5.1.3	Überlegungen zu Behandlungsempfehlungen	77
5.1.4	Der Auslassversuch als Goldstandard	80
5.1.5	Besonderheiten bei (monozygoten) Mehrlingskindern	81
5.1.6	Interpretation der TSH- und fT4-Konzentrationen	82
5.1.7	Einordnung in die bisherigen Screening-Empfehlungen	84
5.2	Schwächen der Studie	85
5.3	Abschließende Beurteilung und Ausblick	86
6	FAZIT	88
7	LITERATURVERZEICHNIS	89
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	105
9	DANKSAGUNG	108
10	ERKLÄRUNG	109

1 EINLEITUNG

In der heutigen westlichen Gesellschaft entscheiden sich Paare häufig erst später für Nachwuchs als frühere Generationen. Viele Frauen konzentrieren sich zunächst auf ihre Ausbildung, bevor sie über Familienplanung nachdenken. Im Jahr 2016 sind Frauen im Durchschnitt bei der Geburt 31,0 Jahre alt und knapp 5% aller Frauen sind 40 Jahre und älter [1]. Ab einem Alter von 35 Jahren spricht man bereits von einer Risikoschwangerschaft, welche ein erhöhtes Risiko für Komplikationen während der Schwangerschaft birgt. Ebenso wächst die Anzahl an In-Vitro-Fertilisationen bei Frauen, wobei in Deutschland bis zu 3 befruchtete Eizellen in die Gebärmutter der Frau eingesetzt werden dürfen [2]. Aus diesen Fakten resultieren vermehrte Komplikationen während der Schwangerschaft, sowie eine erhöhte Anzahl an Zwillings- und Mehrlingsgeburten, die häufig mit einer Frühgeburt einher gehen können [3].

Auch die stetige Verbesserung der medizinischen Versorgung von extrem frühgeborenen Kindern fließt als Faktor in die Vergrößerung des Patientenguts an frühgeborenen Kindern ein. Mittlerweile können Kinder ab der 24. Schwangerschaftswoche adäquat versorgt werden, so dass deren Überlebenschancen in den letzten 20 Jahren um fast 20 % gestiegen sind [4]. Die Konsequenzen daraus sind eine stetig wachsende Patientengruppe der frühgeborenen Kinder und eine zunehmende Relevanz der optimalen Versorgung dieser Kinder.

Im Freistaat Bayern wurden im Zeitraum von 1999 bis einschließlich 2013 19036 Kinder geboren, die weniger als 32 vollendete Wochen Schwangerschaftsdauer (max. 31+6 SSW) aufwiesen. Damit gehören sie der Patientengruppe der extrem frühgeborenen Kinder an und brauchen eine besondere Aufmerksamkeit und Behandlung, sowohl postnatal als auch im weiteren Verlauf ihrer Kindheit und ihres weiteren Lebens.

Zur optimalen Versorgung der Neugeborenen und zur Vermeidung irreversibler Spätschäden gibt es derzeit eine Reihe von Vorsorge- und Screening-Untersuchungen, die allen Neugeborenen in Bayern zustehen. Das Neugeborenen-Screening (NGS) auf diverse Hormon- und Stoffwechselerkrankungen ist eine davon.

Bereits seit Ende der 60er-Jahre werden Kinder in Deutschland nach der Geburt auf das Vorliegen verschiedener Erkrankungen gescreent. Im Verlauf der Jahre hat sich das NGS sowohl hinsichtlich der Untersuchungsmethoden als auch des Erkrankungsspektrums weiterentwickelt und hat zur Aufgabe, alle Neugeborenen auf verschiedene Endokrinopathien und Stoffwechselerkrankungen zu testen. Eine der Zielkrankheiten des Screenings ist die angeborene Hypothyreose, eine der häufigsten (vermeidbaren) Ursachen für geistige Behinderung. Die angewandten Normwerte gelten vornehmlich für reifgeborene Kinder, bei

frühgeborenen Kindern sind zahlreiche weitere Faktoren in die Interpretation der erhobenen Screening-Werte mit einzubeziehen.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist es, sich mit den Ergebnissen des Neugeborenen-Screenings bezogen auf die angeborene Schilddrüsenunterfunktion bei extrem frühgeborenen Kindern unter 32 vollendeten Schwangerschaftswochen innerhalb des Zeitraums 1999 bis 2013 in Bayern auseinander zu setzen. Ziel war eine genaue Aufarbeitung und Reevaluation der Daten, um zu erarbeiten, ob es Verbesserungsmöglichkeiten für die Untersuchungen bei sehr unreifen Frühgeborenen gibt.

Folgende konkrete Fragestellungen werden dabei bearbeitet:

- Besteht eine erhöhte Prävalenz für die angeborene Hypothyreose bei frühgeborenen Kindern im Vergleich zu Reifgeborenen?
- Ist das Screening in seiner aktuellen Form auch für extrem unreife Neugeborene hinreichend aussagekräftig?
- Kann das Screening modifiziert werden, so dass noch mehr frühgeborene Kinder davon profitieren können?

In der vorliegenden Arbeit werden zunächst in einer theoretischen Auseinandersetzung die Funktion und mögliche angeborene Dysfunktionen der Schilddrüse beschrieben. Dies geschieht zunächst für reifgeborene Kinder, bevor auf Besonderheiten bei Frühgeborenen hingewiesen wird. Danach wird das NGS in Bayern vorgestellt. Anschließend werden im methodischen Teil die gesamten Screening-Daten der Kinder, die in Bayern zwischen 1999 und 2013 geboren wurden und deren Schwangerschaft weniger als 32 Wochen dauerte, analysiert und die Ergebnisse dargestellt. Abschließend werden die Ergebnisse vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur diskutiert und mögliche Handlungsbedarfe benannt. Ziel dieser Auseinandersetzung ist es, die Ergebnisse des Neugeborenen-Screenings auf die Diagnostik und Behandlung der kongenitalen Hypothyreose bei besonders kleinen

Frühgeborenen unter 32 Schwangerschaftswochen zu analysieren und gegebenenfalls Verbesserungsvorschläge für die künftige Untersuchungsweise zu entwickeln.

2 THEORETISCHER HINTERGRUND

2.1 Die Schilddrüse

Die Schilddrüse (SD) ist eine hormonelle Drüse, die aus zwei Lappen besteht und sich beim Menschen unterhalb des Kehlkopfes vor der Luftröhre befindet. Ihre Hauptaufgabe besteht in der Produktion der beiden Schilddrüsenhormone Thyroxin (T4) und Triiodthyronin (T3). Diese Hormone sind in der Embryonalperiode und in der frühen Kindheit von besonderer Bedeutung, um das Wachstum und die Entwicklung der Kinder sicher zu stellen. Im weiteren Verlauf regulieren sie eine Reihe von homöostatischen Funktionen und sind somit an der Energie- und Wärmeproduktion des Menschen maßgeblich beteiligt. Weiterhin wird das Peptidhormon Calcitonin in den parafollikulären Zellen gebildet [5].

Schilddrüsenhormone sind unerlässlich für die Entwicklung des menschlichen Körpers im Allgemeinen und im Besonderen für die Reifung des Gehirns bei Kindern. Auch bei Erwachsenen spielen sie eine große Rolle in der Regulation des Stoffwechsels und der Wärmeproduktion. Die beiden biologisch aktiven Vertreter sind die Hormone Thyroxin (T4) und 3,5,3'-Triiodthyronin (T3). Gebildet werden diese Hormone von der Schilddrüse, in ihrer Sekretion unterliegen sie allerdings einem komplexen und sehr sensitiven Rückkoppelungsmechanismus [5, 6], der im nächsten Abschnitt genauer behandelt wird.

2.1.1 Biochemische und physiologische Grundlagen

Die beiden Schilddrüsenhormone T3 und T4 werden von den Epithelzellen der Schilddrüsenfollikel gebildet und, gebunden an das Protein Thyreoglobulin, im Lumen der Follikel als sogenanntes Kolloid gespeichert. Bei Bedarf wird das Thyreoglobulin wieder in die Epithelzelle aufgenommen und proteolytisch zu freien Thyreoglobulin-Aminosäuren und T3 und T4 abgebaut. Durch diese Vorratsspeicherung können die Hormone bei Bedarf schneller an die Blutbahn abgegeben werden, statt sie erneut synthetisieren zu müssen. Von der Schilddrüse wird zunächst ca. 90% T4 und lediglich 10% T3 sezerniert. Das biologisch deutlich weniger aktive T4 wird dann durch gewebespezifische Dejodasen zum biologisch aktiven T3 umgewandelt, da die verschiedenen Gewebe unterschiedliche Mengen an Schilddrüsenhormonen benötigen. So wird der Bedarf an die jeweiligen Gewebeformen angepasst und toxische Konzentrationen können vermieden werden [5, 6].

Der Transport im Blut geschieht vorwiegend durch die Bindung an Trägerproteine. Die drei bedeutendsten sind das thyroxinbindende Globulin (TBG), das Transthyretin (TTR)¹ und Albumin. Der Anteil an Schilddrüsenhormonen, der nicht proteingebunden vorliegt, wird als

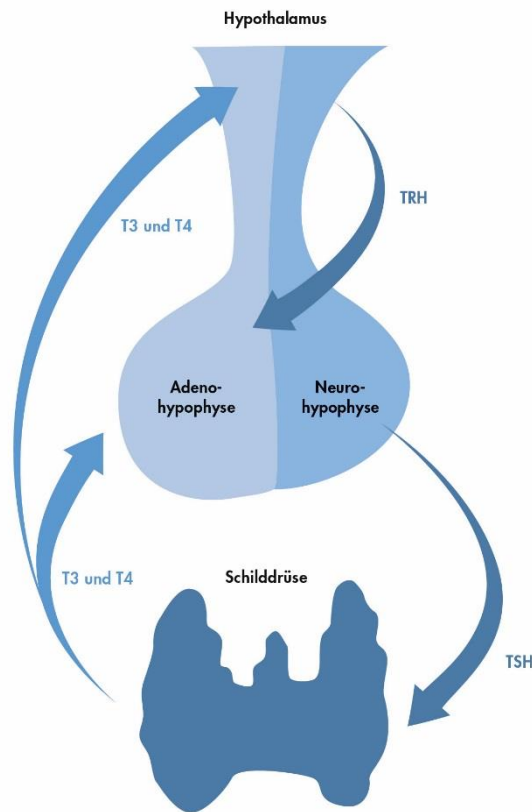
¹ wurde früher thyroxinbindendes Präalbumin (TBPA) genannt

„freier“ Hormonanteil (fT3 und fT4) bezeichnet. Weniger als 1% aller Schilddrüsenhormone liegen in dieser Form im menschlichen Körper vor und lediglich der freie Teil ist biologisch aktiv und entscheidender Parameter bei der Regulation über die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse [6].

Eine zentrale Rolle bei der Produktion der Schilddrüsenhormone nimmt das Spurenelement Jod ein, das dem Körper von außen durch die Nahrung zugeführt werden muss. Dies kann durch jodhaltige Nahrungsmittel oder durch Jodzusätze erfolgen. Für die Biosynthese der Hormone wird es in Form von Jodid benötigt, welches von den Epithelzellen der Follikel aktiv über einen Symporter mit Natrium aufgenommen werden kann. Das Jod wird mit dem Tyrosylrest des Thyreoglobulin verknüpft, so dass die Speicherform der Schilddrüsenhormone, aus welchen bei Bedarf in den Epithelzellen die Hormone T3 und T4 abgespalten werden können, entsteht [7].

Die Regulation der Synthese der Schilddrüsenhormone erfolgt über die endokrine Achse: Hypothalamus-Hypophyse-Schilddrüse. Eine niedrige Konzentration an peripheren freien Schilddrüsenhormonen ist der Stimulus für die neurosekretorischen Zellen des Hypothalamus zur Sekretion des Thyreotropin-Releasing-Hormons (TRH). TRH wiederum wirkt stimulierend auf die Synthese und Sekretion des thyreoideastimulierenden Hormons (TSH) aus der Adenohypophyse. TSH bindet daraufhin über einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor an den Schilddrüsenepithelzellen, aktiviert die Biosynthese der Hormone T3 und T4 und fördert zusätzlich das Wachstum der Epithelzellen und die Aufnahme von Jod in die Zellen [6, 7]. Eine erhöhte Konzentration an TSH ist somit ein Indikator für einen Mangel an peripheren Schilddrüsenhormonen und umgekehrt. Über das Prinzip der negativen Rückkoppelung wird die Produktion und Freisetzung der peripheren Hormone bei einem Überangebot reguliert. Hohe Konzentrationen von freiem T3 und T4 hemmen die Biosynthese von TRH und TSH auf Transkriptionsebene [5, 6]. TSH ist somit ein sehr sensibler Marker für die Schilddrüsenfunktion und spielt deshalb in der Diagnostik von Schilddrüsenfunktionsstörungen und -erkrankungen eine zentrale Rolle. Abbildung 1 veranschaulicht diesen Regelkreis. Dabei stellen die Pfeile der rechten Seite die Ausschüttung von TRH und TSH aus dem Hypothalamus bzw. der Hypophyse dar und die Pfeile der linken Seite verdeutlichen die Hemmung durch die negative Rückkoppelung der peripheren Hormone.

Abbildung 1: Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse



2.1.2 Anlage und Entwicklung der Schilddrüse und Reifung des Regelkreises

Um ein Verständnis für den Reifungsgrad der Schilddrüse bei frühgeborenen Kindern zu entwickeln und Dysfunktionen besser nachvollziehen zu können, wird an dieser Stelle die Entwicklung der Schilddrüse und die Reifung des Regelkreises eingehend betrachtet.

Die Entwicklung der menschlichen Schilddrüse im Uterus kann grob in zwei Phasen aufgeteilt werden. Der erste Teil besteht vor allem aus der Organanlage der Schilddrüse und auch der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse (siehe Abbildung 1). Im zweiten Teil (nach dem ersten Trimester) entwickelt sich anschließend die Hormonproduktion und die Regulation der Achse [8].

Angelegt aus einem Teil des Verdauungstraktes, dem sogenannten Kopfdarm, verlagert sie sich um den 24. Entwicklungstag herum vom Mundboden abwärts durch den „Schilddrüsen-Zungen-Gang“ (Ductus thyreoglossus). Ein erster Nachweis der Anlage der Schilddrüsenlappen kann ab einem Gestationsalter von circa sieben Wochen erfolgen. Drei Wochen später in der Entwicklung des Fetus kann bereits Kolloid in den Schilddrüsen-Follikeln

histologisch nachgewiesen werden [8, 9]. Die Organanlage ist nach ca. 10-12 Schwangerschaftswochen (SSW) abgeschlossen [10].

Die physiologische Reifung und Entwicklung der fetalen Schilddrüse und der einzelnen Komponenten wird in Tabelle 1 dargestellt [11, 12].

Tabelle 1: Reifung der einzelnen Schilddrüsen-Anteile in der Fetalperiode

Komponente der Schilddrüse	Gestationsalter
Thyreoglobulin	4 Wochen
Jodaufnahme	8-10 Wochen
T3-/T4-Synthese und -Sekretion	12 Wochen
TRH-Nachweis (Hypothalamus-Neurone)	6-8 Wochen
TSH-Sekretion	12 Wochen
Reifung des Regelkreises (siehe Abb. 1)	2. Schwangerschaftshälfte (20.-40. Woche)
Normalisierung des Regelkreises	1-2 Monate postnatal

Periphere Schilddrüsenhormone sind nach etwa 12 SSW im Blut des Fetus nachweisbar. Während des ersten Trimesters der Schwangerschaft ist der Großteil des zirkulierenden T4 in Feten von maternaler Herkunft über die Plazenta, da der Fetus bis zur zweiten Hälfte der Schwangerschaft noch nicht in der Lage ist, selbst ausreichend Hormone zu produzieren. In dieser Periode ist der Fetus und seine neurokognitive Entwicklung vollständig abhängig vom transplazentaren Transfer von T4 der Mutter [13, 14]. Ab der 20. Schwangerschaftswoche steigt die Konzentration des fetalen T4 im Serum aus zwei Gründen an. Zum einen erhöht sich die Produktion des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG) in der Leber und zum anderen wird die fetale T4-Produktion durch die einsetzende TSH-Sekretion stimuliert. Die Konzentrationen der Hormone verändern sich im Laufe der Schwangerschaft bis hin zur Geburt folgendermaßen [9, 11]:

Tabelle 2: Konzentrationen im Schwangerschaftsverlauf

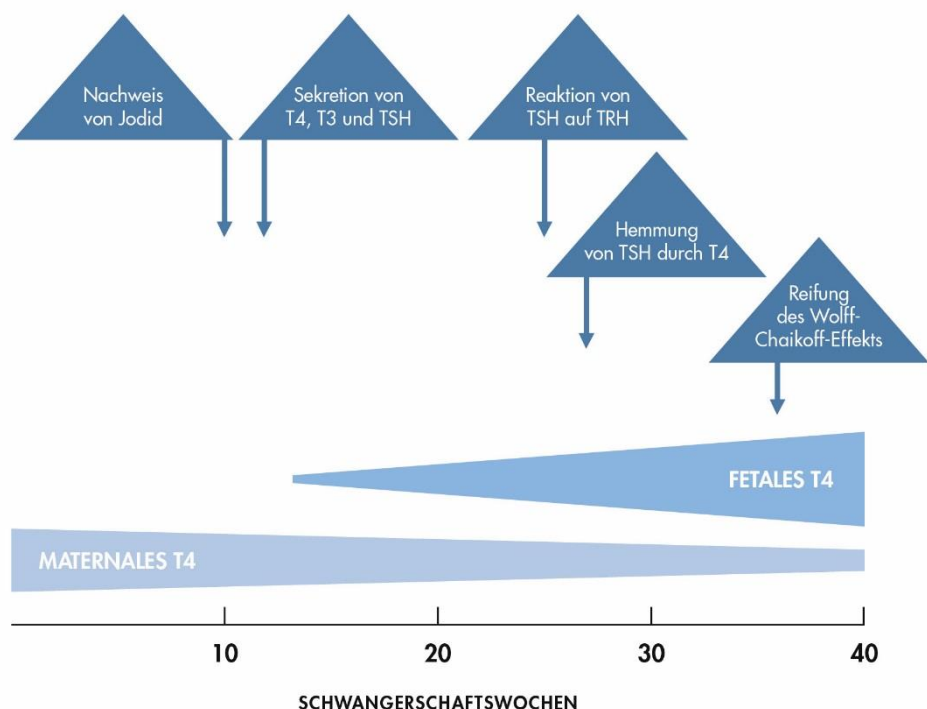
	nach 12 SSW	postnatal (nach 40 SSW)
T4	26 nmol/l (2 µg/dl)	128 nmol/l (10 µg/dl)
ft4	1,3 pmol/l (0,1 ng/dl)	25,7 pmol/l (2,0 ng/dl)
T3	0,09 nmol/l (6 ng/dl)	0,68 nmol/l (45 ng/dl)
TSH	4 mU/l	8 mU/l

Die T4- und fT4-Konzentration steigt ebenfalls im Laufe des Gestationsalters kontinuierlich an und zeigt ihren Peak nach 40 Wochen Schwangerschaftsdauer. Die Konzentrationen, die in Nabelschnurblut gemessen werden konnten, sind proportional zum Gestationsalter und zum Geburtsgewicht (siehe Tabelle 2).

Der fetale Jodstoffwechsel und dessen Entwicklung sind für eine komplikationslose Reifung der fetalen Schilddrüse sehr wichtig. Nach ca. zehn bis elf Wochen kann ein erster Jodnachweis in der fetalen SD erfolgen. Die maternale Jodsubstitution ist von enormer Bedeutung. Die Produktion der fetalen Schilddrüsenhormone ist abhängig von der Jodaufnahme der Mutter und dem Transport über die Plazenta. Die aktuelle Empfehlung für schwangere Frauen beläuft sich auf eine Jodeinnahme von 250-300 µg pro Tag, etwa doppelt so viel wie für nicht schwangere Frauen (150 µg pro Tag) [15].

Die fetale TSH-Produktion beginnt nach ungefähr 12 Wochen Gestation. In den letzten zwei Trimestern der Schwangerschaft ist ein leichter TSH-Anstieg zu beobachten auf bis zu 6-8 mU/L bis hin zur Geburt (nach 40 SSW). Der negative Feedbackmechanismus beginnt sich ungefähr nach der Hälfte der Schwangerschaftsdauer zu entwickeln [11, 16]. Die beschriebenen Reifungsschritte sind in Abbildung 2 visualisiert (modifiziert nach [16]).

Abbildung 2: Orientierender Zeitplan der Schilddrüsenreifungsschritte im menschlichen Fetus



In der Neonatalperiode steigt die TSH-Konzentration im Serum bei gesunden reifgeborenen Kindern in den ersten 30-60 Minuten nach der Geburt sehr schnell an und erreicht Werte zwischen 60 mU/l und 80 mU/l. Dieser Anstieg ist Ausdruck der Begegnung des Neugeborenen (NG) mit der neuen Umgebung und wird durch die Kälteexposition zum einen und durch das Abklemmen der Nabelschnur zum anderen bedingt. Nach ca. 24 Stunden sinkt die TSH-Konzentration schnell wieder ab auf Werte um 20 mU/l und pendelt sich dann langsam im Laufe der ersten Lebenswoche bei Werten zwischen 6-10 mU/l ein. Der initiale Anstieg von TSH führt zu einer verstärkten Sekretion von T4 aus der Schilddrüse des Neugeborenen, so dass die Werte für T4 und fT4 ihren Höchstwert im Alter von 24-36 Lebensstunden haben². Innerhalb der ersten Lebenswoche fallen die Konzentrationen für T4, fT4 und TSH ab und nehmen für die ersten zwei Lebensjahre folgende Normwerte an:

- **T4:** 7 - 16 µg/dl bzw. 90 - 206 nmol/l
- **fT4:** 0,8 - 2,0 ng/dl bzw. 10 – 26 pmol/l
- **TSH:** 0,5 – 6,0 mU/l

Auch die Konzentration für TSH normalisiert sich in den ersten vier Lebenswochen und nimmt Werte von 0,5 – 6,0 mU/l an. Diese sind zu jenem Zeitpunkt im Vergleich zu Erwachsenen noch erhöht, im Alter von zwei Jahren gleichen sich die Normwerte der Kinder aber denen der Erwachsenen an [17]. Die beschriebenen Konzentrationen und Normwerte gelten für reifgeborene Kinder (Geburt nach ≥ 37 SSW).

Beim Wolff-Chaikoff-Effekt handelt sich um einen Mechanismus der gesunden Schilddrüse, bei einem Überangebot an Jod die Aufnahme in die Schilddrüse zu drosseln und somit eine hyperthyreote Stoffwechsellaage zu verhindern. Dieser Mechanismus hält ca. 10 Tage an, anschließend kann sich die Schilddrüsenfunktion über das sogenannte „Escape-Phänomen“ wieder normalisieren und ihre normale Funktion aufnehmen. Das Escape-Phänomen entwickelt sich erst nach der 36. SSW, weshalb besonders für frühgeborene Kinder ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer transienten Hypothyreose im Rahmen eines Jodexzesses besteht. Diese sehr häufig in ihrer frühen postnatalen Phase hohen Jodexpositionen ausgesetzt. Zudem kann Jod über ihre zum Teil sehr dünne Haut vermehrt aufgenommen werden [16, 18, 19].

² T4: ca. 10-22 µg/dl bzw. 129-283 nmol/l
fT4: ca. 2,0-5,0 ng/dl bzw. 25-64 pmol/l

2.1.3 Pathologien der Schilddrüse

Die Schilddrüse kann Ausgangspunkt einer Reihe von Pathologien sein. Eine grobe Einteilung der beiden wichtigsten Funktionsstörungen kann in eine Überfunktion (Hyperthyreose) und eine Unterfunktion (Hypothyreose) erfolgen. Abgesehen von den Funktionsstörungen kommen in der Schilddrüse auch Neoplasien und maligne Tumoren vor, da sie aber für die Studie nicht relevant sind, werden sie an dieser Stelle vernachlässigt.

Gegenstand der Untersuchung sind verschiedene Formen der angeborenen Hypothyreose und Hyperthyreotropinämien bei besonders frühgeborenen Kindern. Die Hypothyreose beschreibt eine Unterfunktion der Schilddrüse, bei der definitionsgemäß dem Körper zu wenig periphere Schilddrüsenhormone zur Verfügung stehen. Konsekutiv ist der Wert des Schilddrüsen-stimulierenden Hormons TSH erhöht, da durch den Mangel an peripheren Hormonen keine ausreichende negative Feedback-Schleife vorhanden ist (siehe Punkt 2.1.1). Daher eignet sich der TSH-Wert sehr gut zur Detektion und zur Differenzierung von Schilddrüsenfunktionsstörungen. Ein erhöhter TSH-Wert deutet somit auf eine Unterfunktion der Schilddrüse hin, während ein niedriger TSH-Wert Hinweise auf eine Schilddrüsenüberfunktion liefert [20].

2.2 Angeborene Schilddrüsenfunktionsstörungen bei Neugeborenen

Die kongenitale Hypothyreose bezeichnet eine Mangelversorgung des neugeborenen Kindes an Schilddrüsenhormonen zum Zeitpunkt der Geburt. Dabei unterscheidet man die primäre Hypothyreose, die ihren Ausgangspunkt in einer Pathologie der Schilddrüse selbst hat, von der zentralen Hypothyreose, bei der sich der Defekt in der Hypophyse oder im Hypothalamus befindet. Die zentrale Hypothyreose kann aktuell im NGS in Deutschland über die TSH-Detektion nicht erfasst werden. Des Weiteren kann man noch die permanente Hypothyreose, die eine lebenslange Hormonsubstitution nach sich zieht, von einer zeitlich begrenzten Form (transiente Hypothyreose) unterscheiden, die sich im Verlauf normalisiert [4].

Die kongenitale Hypothyreose ist einer der häufigsten behandelbaren Ursache für mentale Retardierung und eine Zielkrankheit des NGS. Mit einer Prävalenz von 1:2.000 bis 1:4.000 ist sie häufiger als die übrigen Zielerkrankungen des Screenings [4, 21].

2.2.1 Verschiedene Formen von Hypothyreose und Hyperthyreotropinämien in der Neugeborenenzeit

Es gibt verschiedene Formen kongenitaler Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Neugeborenenperiode, die sich in ihrer Ätiologie, in ihrem Verlauf und zum Teil auch in ihrer Therapie stark voneinander unterscheiden und deshalb klar differenziert werden sollten. Die

Werte in den Klammern geben vereinfacht die Labor-Konstellation von TSH und den peripheren SD-Hormonen zur besseren Einschätzung und Übersicht mit an und ergänzen so die dargestellten Diagnosen.

Persistierende kongenitale Hypothyreose (TSH erhöht, T4/ft4 erniedrigt):

Die persistierende kongenitale Hypothyreose (CH) stellt die häufigste Form der angeborenen Schilddrüsenfunktionsstörungen dar. Man geht davon aus, dass ungefähr 85% der Erkrankungen sporadisch auftreten und nur etwa 15% hereditär bedingt sind [22]. In den meisten Fällen liegt als Ursache eine anatomische Besonderheit vor. Dabei ist die Schilddrüse zum Teil durch ein unvollständiges Absinken in der Embryonalperiode an ektopter Stelle zu finden und deshalb in ihrer Hormonproduktion beeinträchtigt, oder aber die Schilddrüse fehlt vollständig (Athyreose) oder liegt nur rudimentär (Dysgenese) vor. Eine weitere Ursache für die Entstehung einer CH liegt in einem Enzymmangel und somit einer Synthesestörung der Schilddrüsenhormone. Bei dieser Form können häufig Defekte auf molekularer Ebene gefunden werden [23]. Eine zentrale Hypothyreose, bei der ein Mangel an TSH auf hypophysärer oder hypothalamischer Ebene einen Mangel an peripheren Schilddrüsenhormonen hervorruft, wird durch das gängige Neugeborenen-Screening in Deutschland (und somit auch in Bayern) mit alleiniger Bestimmung von TSH-Erhöhungen nicht erfasst [24]. Diese Form ist nur durch eine zusätzliche Bestimmung von ft4 zu detektieren.

Laborchemisch ist die primäre kongenitale Hypothyreose durch ein erhöhtes TSH und erniedrigte periphere Schilddrüsenhormone (T3, T4, ft3, ft4) charakterisiert. Dabei ist das Beachten der altersabhängigen Normwerte unabdingbar. Eine unverzügliche Einleitung einer Therapie mit L-Thyroxin ist indiziert. Im weiteren Verlauf wird die endgültige Diagnose durch einen Auslassversuch im Alter von 2 Jahren gesichert. Bestätigt sich dabei die Diagnose, besteht die Indikation zur lebenslangen Hormonsubstitution [25]. In einigen Fällen kann die Diagnose einer persistierenden CH auch bereits ohne Auslassversuch gestellt werden. Voraussetzung dafür ist, dass entweder durch eine Ultraschalluntersuchung oder eine Szintigraphie der Schilddrüse eine fehlende oder ektope Schilddrüse nachgewiesen werden kann. Ebenfalls legt ein TSH-Anstieg in den ersten 2 Jahren über die Normwerte hinaus unter Therapie mit L-Thyroxin eine zu geringe Behandlungsdosis nahe und macht so einen Auslassversuch eventuell überflüssig [4, 26].

Kinder, bei denen ein vollständiges Fehlen der Schilddrüse vorliegt (Athyreose) oder keine peripheren SD-Hormone produziert werden können, werden trotzdem mit Hormonen über die Mutter versorgt. Dies ist gewährleistet, da bis zur Geburt ungefähr ein Drittel der maternalen

SD-Hormone über die Plazenta auf den Feten übertragen werden. Bei einer T4-Halbwertszeit von circa sechs Tagen sind nach 3-4 Wochen alle maternalen Hormone ausgeschieden [27].

Transiente Hypothyreose (TSH erhöht, T4/ft4 erniedrigt):

Eine weitere hypothyreote Stoffwechselstörung beim Neugeborenen ist die transiente Hypothyreose. Sie zeichnet sich dadurch aus, dass die Störung zeitlich begrenzt ist und sich die Schilddrüsenfunktion im Verlauf spontan normalisiert. Laborchemisch stellt sich die Situation ebenfalls mit einer Erhöhung des TSH und erniedrigten Werten für die peripheren Schilddrüsenhormone (T3, T4, fT3, fT4) dar [28]. Der weitaus häufigste Grund für die Entwicklung einer transienten Hypothyreose ist Jodmangel, wobei für frühgeborene Kinder ein besonders großes Risiko besteht (siehe Punkt 2.3.5). Da das Vorkommen von Jod wesentliche regionale Unterschiede aufweist, unterliegt auch die Inzidenz der transienten Hypothyreose einem regionalen Gefälle. So ist sie in Europa deutlich häufiger als in Nordamerika vertreten [29]. Aber auch zu hohe Joddosen können eine transiente Hypothyreose begünstigen. Sowohl die Plazenta als auch die Brustdrüse der Mutter können Jod aktiv transportieren. Somit kann ein maternaler Jodexzess (z.B. durch Antiarrhythmika wie Amiodaron) sowohl prä- als auch postnatal auf das Kind übertragen werden. Über den Wolff-Chaikoff-Effekt (siehe Punkt 2.1.2) stoppt die kindliche Schilddrüse die Jodaufnahme und eine hypothyreote Stoffwechsellaage wird begünstigt. Andere Gründe für die Entwicklung einer transienten Hypothyreose können sowohl maternaler Herkunft sein, als auch direkt von Seiten des Kindes ausgehen. Die folgende Tabelle zeigt die Ursachen und Risikofaktoren für die Entwicklung einer transienten Hypothyreose auf [30-35].

Tabelle 3: Ursachen für Entwicklung einer transienten kongenitalen Hypothyreose

Neonatale Faktoren	Maternale Faktoren
Neonataler Jodmangel	Thyreostatische Therapie bei chronischer Schilddrüsenerkrankung
Neonataler Jodexzess (über Desinfektionsmittel oder Kontrastmittel)	Transplazentärer Übergang von SD-Antikörpern bei chronischer Schilddrüsenerkrankung
Kongenitales Leberhämangiom	Maternaler Jodmangel
Heterozygote Mutation der Gene THOX2 und DUOXA2	Maternaler Jodexzess (z.B. durch Therapie mit Amiodaron)

Da viele dieser Faktoren für die Einordnung und Interpretation der SD-Erkrankungen dieser Studie von besonderer Relevanz sind, sind sie unter Punkt 2.3.5 nochmals genauer aufgeführt und erläutert.

Hyperthyreotropinämie (TSH erhöht, T4/ft4 normal):

Eine Hyperthyreotropinämie ist durch erhöhte TSH-Werte und normale T4- und fT4-Werte charakterisiert. Die Ursachen für diese Form der Schilddrüsenfunktionsstörung scheinen sehr heterogen zu sein. Eine verzögerte Reifung der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse steht zur Diskussion. Auch diese Anomalität kann sowohl zeitlich begrenzt (also transient) oder permanent anhaltend sein, wobei auch die transiente Form bis zu 10 Jahre und länger bestehen kann. Man beobachtet beide Formen vermehrt bei Kindern mit Down-Syndrom [36]. Auch gibt es Studien, die ein vermehrtes Auftreten bei frühgeborenen Kindern belegen [37]. Kinder, die zu klein oder zu leicht für ihre Schwangerschaftswoche sind (= SGA = small for gestational age = Geburtsgewicht/Körpergröße < 10. Perzentile) scheinen dabei besonders häufig betroffen zu sein [38]. Sonographisch zeigt sich meist eine normale Schilddrüsenanatomie oder eine Hypoplasie mit eutoper Lage des Organs. Die Ursachen für diese Schilddrüsenfunktionsstörung sind aktuell noch nicht hinreichend erforscht [39].

Die Induktion einer Therapie mit L-Thyroxin bei Kindern mit Hyperthyreotropinämie ist aktuell Gegenstand verschiedener Studien und bietet Stoff zur wissenschaftlichen Diskussion. Eine sichere Empfehlung kann anhand der aktuellen Datenlage und aufgrund fehlender Informationen bezüglich des Langzeitoutcomes noch nicht gegeben werden, allerdings ist eine engmaschige Kontrolle der SD-Funktion der betroffenen Kinder notwendig [40, 41]. Die aktuellen Guidelines der European Society for Paediatric Endocrinology empfehlen den Beginn einer L-Thyroxin-Therapie bei TSH-Werten über 20 mU/l, auch bei normalen peripheren Schilddrüsenhormonen [25]. Die AWMF-Leitlinie aus dem Jahr 2010 gibt die Empfehlung, bei moderat erhöhten TSH-Werten (bis 50 mU/l) und normwertigen peripheren Schilddrüsenhormonen primär ein abwartendes Verhalten mit engmaschigen Kontrollen zu praktizieren [42]. Dies wird damit begründet, dass die ZNS-Schädigung durch einen Mangel an peripheren SD-Hormonen und nicht durch eine alleinige TSH-Erhöhung bedingt ist [43]. Einen eindeutigen Cut-off-Wert für TSH, ab welchem eine Behandlung in jedem Falle begonnen werden sollte, gibt die aktuelle AWMF-Leitlinie bisher noch nicht. Auf den Verlauf und die Entwicklung der beiden Werte ist dringend zu achten, bei einem Absinken der Konzentration für T4/ft4 sollte eine Therapie großzügig begonnen werden [42]. Rose et al. werten ein erhöhtes TSH als Ausdruck einer Schilddrüsenfunktionsstörung und nennen bei wiederholt isoliert erhöhtem TSH-Wert einen Cut-off von 10 mU/l im Alter von zwei bis sechs Wochen für eine Therapieinduktion. Im Falle eines Verzichtes auf eine umgehende

Hormonsubstitution sollten jedoch Kontrollen von TSH und fT4 im Abstand von zwei Wochen erfolgen, um ein Absinken der peripheren Hormone nicht zu übersehen [44].

Weitere Studien, um eine sicherere Handlungsempfehlung zu geben, sollten an dieser Stelle initiiert werden.

Transiente Hypothyroxinämie (TSH normal, T4/fT4 erniedrigt):

Bei Kindern, die normale Werte für TSH, aber verminderte Werte für T4 bzw. fT4 zeigen, spricht man von einer Hypothyroxinämie. Besonders frühgeborene Kinder haben in den ersten Wochen nach der Geburt häufiger eine transiente Hypothyroxinämie.

Andere Gründe für diese Konstellation der Laborparameter können folgende sein [44-48]:

- Unreife der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsenachse
- Verminderte hepatische Produktion des TBG und daraus resultierende gestörte Proteinbindung
- „Nonthyroidal illness“ in Verbindung mit weiteren allgemeinen postnatalen Problemen bei Frühgeborenen (wie z.B. das Respiratory distress Syndrom)
- Gabe von Medikamenten, die die TSH- und/oder die T4-Ausschüttung beeinflussen → verzögerter TSH-Anstieg
- Zentrale Hypothyreose

Die Behandlung und Folgen einer transienten Hypothyroxinämie bei Frühgeborenen bietet aktuell viel Material für wissenschaftliche Diskussionen. Eine Studie australischer und amerikanischer klinischer Wissenschaftler des Official Journal of the American Academy of Pediatrics hat gezeigt, dass entgegen der Erwartung Kinder (≤ 30 SSW) mit höheren postnatalen Konzentrationen für fT4 im Grundschulalter ein schlechteres kognitives Outcome vorweisen, als Kinder mit geringeren Konzentrationen [49]. Eine weitere Studie aus dem New England Journal of Medicine postuliert ein erhöhtes Risiko für mentale und neurologische Schäden bei frühgeborenen Kindern mit transientser Hypothyroxinämie und niedrigeren fT4-Konzentrationen in den ersten Lebenswochen [50]. Bei Frühgeborenen geht man aktuell von einer Inzidenz von 1:300 Kindern aus, die in der postnatalen Periode eine Form der Hypothyroxinämie mit verzögertem TSH-Anstieg haben [45]. Kindern, die Risikofaktoren für diese Form der SD-Funktionsstörung vorweisen, sollte im Verlauf auch bei normwertigen Screening-Parametern besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden, da sie durch den fehlenden TSH-Anstieg ein hohes Risiko haben, im NGS nicht entdeckt zu werden [51].

Atypische Hypothyreose mit verzögertem TSH-Anstieg (TSH normal, T4/FT4 erniedrigt, TSH-Anstieg im Verlauf):

In der Literatur wird noch von einer weiteren atypischen Form der Hypothyreose berichtet, die vornehmlich bei frühgeborenen Kindern vorkommt. Dabei zeigt sich initial eine ähnliche Laborkonstellation wie bei der Hypothyroxinämie mit erniedrigten Werten der peripheren SD-Hormonen und normalem TSH. Im Verlauf (nach ca. 14 Tagen) kann dann ein sekundärer Anstieg von TSH detektiert werden [51]. Am häufigsten tritt dieses Phänomen bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von unter 1500g auf. Als Ursache geht man von einer noch unreifen Feedbackschleife des Regelkreises aus. Auch das nonthyroidal-illness-syndrom bei häufig schwer kranken Frühgeborenen wird als Ursache diskutiert. Bei adäquater Therapie ist eine normale mentale und psychomotorische Entwicklung möglich [48]. Auch diese Kinder haben bei isolierter TSH-Detektion eine hohe Wahrscheinlichkeit, für ein unauffälliges Ergebnis im Screening.

2.2.2 Epidemiologie, Verlauf, Therapie und Prognose

Die Prävalenz für die persistierende angeborene Hypothyreose bei (reifen) Neugeborenen liegt aktuell bei 1:2000 bis 1:4000 Geburten [4]. Dabei bestehen regionale Unterschiede. So ist bei Kindern afrikanischer Abstammung die Prävalenz erniedrigt (1:10.000 Geburten) und bei Kindern hispanischer Abstammung leicht erhöht (1:1000 Geburten). Die höchste Prävalenz findet sich bei Kindern asiatischer Abstammung [52]. Kinder mit Trisomie 21 sind mit einer Inzidenz von 1:140 ebenfalls signifikant häufiger betroffen [53]. Aktuell kann in einigen Ländern ein leichter Anstieg der Inzidenz der primären Hypothyreose beobachtet werden, vor allem bei milderer Formen oder jenen mit eutopem Schilddrüsengewebe. Die Gründe dafür konnten noch nicht eindeutig identifiziert werden, allerdings könnten Veränderungen in den Cut-off-Werten des Screenings eine Rolle spielen [4]. Mädchen sind überproportional häufiger betroffen als Jungen [54]. Die Inzidenz für eine permanente kongenitale Hypothyreose bei reifgeborenen und bei frühgeborenen Kindern unterscheidet sich nicht signifikant [55]. Die Literatur beschreibt allerdings eine erhöhte Prävalenz der transienten Hypothyreose bei frühgeborenen Kindern und Kindern mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (VLBW) [48, 51, 56].

Die Klinik der Erkrankung hängt vom Ausmaß des Hormonmangels und vom Zeitpunkt des Auftretens ab. In den ersten Tagen nach der Geburt weisen die meisten Kinder noch keine Symptome auf. Als Grund dafür geht man von einem maternalen Transfer von Schilddrüsenhormonen über die Plazenta aus, die die Versorgung des Kindes in den ersten Tagen sicherstellen sollen [14]. Häufig entwickeln sich die Symptome erst im Verlauf der ersten Wochen. Es können Allgemeinsymptome wie Trinkschwäche, Obstipation oder ein aufgetriebenes Abdomen auftreten. Aber auch ein prolongierter Neugeborenenikterus,

marmorierte kühle Haut, Hypotonie und Bradykardie können als Folge des niederregulierten Stoffwechsels zum Ausdruck kommen. Zudem weisen manche Kinder eine tiefsitzende Nasenwurzel, trockene und teigige Haut sowie eine Makroglossie auf. Auch auf ZNS-Ebene können sich Symptome manifestieren, die sich in Form von Muskelschwäche, verlangsamten Reflexen, Bewegungsarmut und Apathie darstellen. Im weiteren Verlauf entwickeln die Kinder, die nicht behandelt werden, schwere irreversible psychomotorische und intellektuelle Schäden sowie Wachstumsstörungen [57, 58].

Die Therapie der angeborenen Hypothyreose besteht aus einer Hormonsubstitution mit L-Thyroxin. Start der Therapie sollte unmittelbar nach Diagnosestellung sein und idealerweise nicht später als zwei Wochen nach der Geburt beginnen. Die Dosis zu Beginn der Behandlung sollte je nach Schwere der Erkrankung bzw. je nach Höhe der fT4-Konzentration zwischen 10 und 15 µg/kg Körpergewicht liegen. Die Standardapplikation ist die orale Form und die Gabe sollte morgens circa 30 Minuten vor der ersten Nahrungsaufnahme erfolgen, um eine optimale enterale Resorption nicht zu gefährden [25]. Die unverzügliche Einleitung einer adäquaten Therapie ist für betroffene Kinder sehr bedeutsam. Bei adäquater Therapie können sie sich sowohl motorisch als auch geistig nahezu vollkommen normal entwickeln [59].

Zur Messung des Therapieerfolgs wird die Konzentration für TSH und fT4 in unterschiedlichen zeitlichen Abständen gemessen. Im weiteren Verlauf der Behandlung sind engmaschige Kontrolluntersuchungen und ein stetes Monitoring der Kinder wichtig. Um die optimale Einstellung der Schilddrüsenfunktion zu gewährleisten, sollte in den ersten zwei Wochen eine erste Kontrolle erfolgen. Die Konzentrationen für fT4 sollten dabei besonders in den erst zwölf Monaten im oberen Normbereich angesiedelt sein (8-30 pmol/l bzw. 1,4-2,3 ng/dl) und der Wert für TSH sollte 5 mU/l nicht überschreiten [4]. In diesem Rahmen kann eine komplikationslose Entwicklung der Kinder am besten gewährleistet werden.

Für das Alter von 2-3 Jahren wird ein Auslassversuch bei allen Kindern empfohlen, um zwischen einer permanenten und einer transienten Form der Hypothyreose zu unterscheiden und eine mögliche Übertherapie der Kinder zu vermeiden. Auf einen Auslassversuch kann verzichtet werden, wenn ein bildgebendes Verfahren kein Schilddrüsengewebe zeigt, eine Dysmorphogenese nachgewiesen werden kann oder im ersten Lebensjahr unter adäquater Therapie mit L-Thyroxin der TSH-Wert auf Werte über 20 mU/L ansteigt. Dies lässt auf eine zu geringe Dosis schließen. In diesen Fällen kann man von einer persistierenden Form der kongenitalen Hypothyreose ausgehen [4]. Der Zeitpunkt für den Auslassversuch wird entsprechend gewählt, da ab dem dritten Lebensjahr ein Pausieren der Therapie mit L-Thyroxin mit großer Wahrscheinlichkeit keine Defizite in der Entwicklung mehr nach sich ziehen würde [42]. Für die Durchführung wird die Gabe von L-Thyroxin für circa 4 Wochen unterbrochen. Finden sich danach wieder erhöhte TSH-Werte und erniedrigte Werte für fT4,

so kann die Diagnose einer persistierenden angeborenen Hypothyreose gestellt werden und das Kind wird wieder behandelt. Befinden sich diese beiden Werte nach dem Auslassversuch allerdings im Normbereich, kann die Therapie beendet werden. Aus der klinischen Erfahrung erfahrener Kinderendokrinologen, wird ein milder TSH-Anstieg bei einer gesunden, euthyreoten Schilddrüse als physiologisch erachtet, ein fT4-Abfall hingegen nicht. Besteht der Verdacht, dass die TSH-Erhöhung, die nach der Geburt festgestellt wurde, auf eine Jodexposition oder auf maternale Antikörper zurückzuführen ist, so kann eine erste Re-Evaluation auch bereits nach 3 Monaten (Jodkontamination) beziehungsweise nach vollständigem Rückgang der Antikörper durchgeführt werden [42].

Die European Society for Paediatric Endocrinology hat 2014 eine neue Leitlinie herausgebracht, in der folgende Empfehlungen gemacht werden [25]:

- Screening über TSH-Detektion
- Screening-Kontrolle bei Frühgeborenen, „low-birthweight“ (LBW) und „very-low-birthweight“ (VLBW) (Einteilung siehe Punkt 2.2.3), Kinder, die intensivmedizinische Betreuung brauchen, bei Probenabnahme innerhalb der ersten 24 Lebensstunden und bei Mehrlingsgeburten
- Sofortiger Therapiebeginn bei TSH > 40 mU/l (bei erhöhtem TSH aber < 40 mU/l Abwarten der Konzentrationen der peripheren Hormone möglich)
- Bei fT4 unterhalb der altersspezifischen Norm sofortiger Therapiebeginn
- Additive Diagnostik zur Abschätzung des Schweregrades der Hypothyreose (Röntgen, Szintigraphie, Sonographie)
- Bei erhöhten TSH-Werten weitere Diagnostik in Bezug auf Fehlbildungen und syndromale Erkrankungen
- Orale Therapie mit L-Thyroxin (10-15 µg/kg Körpergewicht, je nach Schweregrad)
- Erste Kontrolle nach 1-2 Wochen nach Therapiebeginn, anschließend alle 2 Wochen bis zur Normalisierung von TSH, im weiteren Verlauf alle 1-3 Monate (bei Änderungen der
- Auslassversuch bei unklarer Ätiologie der CH (nicht notwendig bei TSH-Anstieg > 10 mU/l unter Therapie)
- Konsequentes Therapie-Monitoring und Testung auf psychomotorische und neurokognitive Entwicklung im engmaschigen Follow-up

2.2.3 Schilddrüsenfunktion bei Frühgeborenen

Ein Kind gilt als frühgeboren, wenn es vor Vollendung der 37. SSW ($\leq 36+6$ SSW) auf die Welt kommt. Das Reifealter wird in diesem Falle in Wochen und Tagen angegeben. Eine weitere Möglichkeit zur Klassifizierung und Abschätzung des postnatalen Risikoprofils ist die Einteilung über das Geburtsgewicht. So kann auch unter einfachen äußeren Bedingungen eine exakte Bestimmung erfolgen. International werden folgende Gewichtsklassen unterschieden:

- **LBW (Low birthweight):** < 2500g Geburtsgewicht
- **VLBW (Very low birthweight):** < 1500g Geburtsgewicht
- **ELBW (Extremely low birthweight):** < 1000g Geburtsgewicht

Kinder mit einem Geburtsgewicht oder einer Körpergröße unter der 10. Perzentile werden als SGA (= small for gestational age) bezeichnet. Bei einem Geburtsgewicht oder einer Körperlänge über der 90. Perzentile spricht man von LGA (= large for gestational age) [60]. Die Einteilung der Kinder dieser Untersuchung erfolgte anhand von Perzentilenkurven aus der Perinatalerhebung in Deutschland aus den Jahren 2007 bis 2011 [61, 62].

Zuletzt hat sich immer mehr die exakte Angabe der Schwangerschaftsdauer in Wochen und Tagen als Reifeangabe durchgesetzt, da häufig eine mangelnde Organreife die Ursache für postnatale Adaptionsstörungen von Frühgeborenen darstellt [60].

Die Reifung der fetalen Schilddrüse wurde bereits in Punkt 2.1.2 ausführlich beschrieben. Bei frühgeborenen Kindern wird die physiologische Reifung zum Zeitpunkt der Geburt abrupt unterbrochen, wodurch sich diverse Unterschiede in ihrer Funktionsweise zum Zeitpunkt der Geburt ergeben.

Wie bereits beschrieben steigen die T4- und fT4-Konzentrationen im Laufe der Schwangerschaft kontinuierlich an. Je früher die Schwangerschaft (mit einer Frühgeburt) unterbrochen wird, desto niedriger sind die Werte. Dieses Phänomen wird „transient hypothyroxinemia of the preterm infant“ genannt. Die Werte gleichen sich in der Regel nach 3-8 Wochen denen reifgeborener Kinder an. Je kürzer die Schwangerschaftsdauer, desto niedriger die Konzentrationen an peripheren SD-Hormonen [63].

Die Schilddrüsenfunktion frühgeborener Kinder stellt eine große Herausforderung für Neonatologen und auch für den Screening-Prozess dar. Vor allem durch folgende Faktoren wird die Schilddrüsenfunktion frühgeborener Kinder beeinflusst [64-67]:

- Unreife der Hypothalamus-Hypophyse-Schilddrüsen-Achse bzw. „hypothyroxinemia of prematurity“
- Unreife Hormonsynthese und Hormonstoffwechsel
- Systemische Erkrankungen und Therapie mit Medikamenten, die die SD-Funktion beeinflussen können (Glukokortikoide, Dopamin)
- Unzureichendes oder überschießendes Jod-Angebot

Generell durchlaufen die postnatalen Vorgänge von TSH und den peripheren SD-Hormonen in der unreifen Schilddrüse ähnlich ab, wie bei reifgeborenen Kindern. Jedoch sind die Veränderungen der entsprechenden Konzentrationen quantitativ geringer [68].

Eine Untersuchung von Konzentrationen zu T4, fT4, TSH und Thyreoglobulin (TG) im Nabelschnurblut von Frühgeborenen zwischen 24 und 35 Wochen, zeigt einen signifikanten Anstieg von T4, fT4 und TG in Korrelation zum jeweiligen Gestationsalter. Das Verhältnis der Konzentrationen von fT4 und TSH (fT4/TSH ratio) stieg während der gesamten Dauer der Schwangerschaft an und war im postnatalen Nabelschnurblut signifikant niedriger als bei zwei Monate alten Kindern oder Erwachsenen. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass sich der Sollwert für die negative TSH-Rückkoppelung in der Hypophyse zwischen der 26. Schwangerschaftswoche und einem postnatalen Alter von 2 Monaten nochmals verändert und die Sensitivität der Schilddrüse auf TSH-Stimulation zwischen der 26. und der 33. Schwangerschaftswoche ansteigt [69].

Im Alter von 24 Lebensstunden konnten ebenfalls deutliche Unterschiede von frühgeborenen im Vergleich zu reifgeborenen Kindern gefunden werden. Zur besseren Verdeutlichung wurden drei Kategorien in Abhängigkeit zum jeweiligen Gestationsalter gewählt: SSW 24-27, SSW 28-30 und SSW 31-34 (siehe Tabelle 4). Daran kann abgelesen werden, dass extrem frühgeborene Kinder zwischen 24 und 27 vollendeten Schwangerschaftswochen sich hinsichtlich der postnatalen Adaption der Schilddrüse deutlich von reiferen Kindern unterscheiden. Dies ist wahrscheinlich auf eine noch nicht abgeschlossene Reifung der Hypothalamus-Hypophyse-Schilddrüsen-Achse zurückzuführen [68] (siehe Tabelle 4). Die Konzentrationen für gesunde reifgeborene Kinder wurden bereits in Punkt 2.1.2 ausgeführt.

Tabelle 4: Konzentrationen von TSH und T4 postnatal nach Gestationsalter

Schwangerschaftswoche	TSH in mU/l	T4 in nmol/l
24-27	8	65
28-30	20	70
31-34	23	98
Nach 40 SSW	8	128

Bei den meisten frühgeborenen Kindern steigt die Konzentration für T4 im Serum kontinuierlich an, sodass sie sich im Alter von vier bis acht Wochen an reifgeborene Kinder angleicht. Während dieses Prozesses können bei manchen Frühgeborenen moderat erhöhte TSH-Werte zwischen 5 und 15 mU/l gemessen werden, die sich aber meist nach 1-3 Wochen wieder normalisieren. In einzelnen Fällen können sogar Werte >100 mU/l gemessen werden. Die Gründe dafür sind unklar [45].

Eine Untersuchung der Endocrine Society in Zusammenarbeit mit der Scottish Preterm Thyroid Group aus dem Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism aus dem Jahr 2004 beobachtete frühgeborene Kinder unterschiedlichen Gestationsalters und verglich deren Werte mit denen reifgeborener Kinder. Dabei wurden die Konzentrationen für fT4, T4, T3 und TSH direkt nach der Geburt aus dem Nabelschnurblut, sowie 7, 14 und 28 Tage nach der Geburt gemessen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tabelle 5 dargestellt [70].

Tabelle 5: Konzentrationen der Schilddrüsenparameter in der postnatalen Periode

Dauer der Schwangerschaft	Alter bei Abnahme	fT4 in ng/dl	T4 in µg/dl	T3 in ng/dl	TSH in mU/l
Gruppe 1:	Nabelschnur	1,28 ± 0,4	5,4 ± 2,0	20 ± 15	6,8 ± 2,9
23-27 Wochen	7 Tage	1,47 ± 0,6	4,0 ± 1,8	33 ± 20	3,5 ± 2,6
	14 Tage	1,45 ± 0,5	4,7 ± 2,6	41 ± 25	3,9 ± 2,7
	28 Tage	1,50 ± 0,4	6,1 ± 2,3	63 ± 27	3,8 ± 4,7
Gruppe 2:	Nabelschnur	1,45 ± 0,4	6,3 ± 2,0	29 ± 21	7,0 ± 3,7
28-30 Wochen	7 Tage	1,82 ± 0,7	6,3 ± 2,1	56 ± 24	3,6 ± 2,5
	14 Tage	1,65 ± 0,4	6,6 ± 2,3	72 ± 28	4,9 ± 11,2
	28 Tage	1,71 ± 0,4	7,5 ± 2,3	87 ± 31	3,6 ± 2,5
Gruppe 3:	Nabelschnur	1,49 ± 0,3	7,6 ± 2,3	35 ± 23	7,9 ± 5,2
31-34 Wochen	7 Tage	2,14 ± 0,6	9,4 ± 3,4	92 ± 36	3,6 ± 4,8
	14 Tage	1,98 ± 0,4	9,1 ± 3,6	110 ± 41	3,8 ± 9,3
	28 Tage	1,88 ± 0,5	8,9 ± 3,0	120 ± 40	3,5 ± 3,4
Gruppe 4:	Nabelschnur	1,41 ± 0,3	9,2 ± 1,9	60 ± 35	6,7 ± 4,8
≥ 37 Wochen	7 Tage	2,70 ± 0,6	12,7 ± 2,9	148 ± 50	2,6 ± 1,8
	14 Tage	2,03 ± 0,3	10,7 ± 1,4	167 ± 31	2,5 ± 2,0
	28 Tage	1,65 ± 0,3	9,7 ± 2,2	176 ± 32	1,8 ± 0,9

Diese Untersuchung zeigt, dass bei Kindern jeder Reifestufe die Konzentration für TSH im Laufe der ersten Wochen absinkt. Reifgeborene Kinder weisen einen deutlich höheren Anstieg der T4-Werte im Vergleich zum Nabelschnurblut von frühgeborenen Kindern auf und zeigen auch in den ersten postnatalen Wochen höhere Werte als Erwachsene. Dieser postnatale Anstieg der Konzentrationen für T4 ist bei Gruppe 3 (31-34 SSW) nur noch in abgeschwächter Form zu sehen, bei Gruppe 2 (28-30 SSW) so gut wie nicht mehr festzustellen und bei der Gruppe der extremen Frühgeborenen findet zunächst ein Absinken der Konzentrationen statt. Bei den Werten für fT4 zeigt sich ein Anstieg in allen Gruppen, jedoch bei geringerem Gestationsalter weniger ausgeprägt als bei reiferen Kindern. Auch die absoluten Werte im Nabelschnurblut unterscheiden sich weniger ausgeprägt [70]. Anhand dieser Werte kann die Aussage getroffen werden, dass gegen Ende des zweiten Trimesters und zu Beginn des dritten Trimesters eine äußerst vulnerable Phase in der Entwicklung der Schilddrüsen-Achse besteht und dass eine Frühgeburtlichkeit innerhalb dieser Zeit die Entwicklung unterbricht und Angriffspunkte für Störungen in der Entwicklung bietet.

Aufgrund der beschriebenen Unterschiede in der postnatalen Schilddrüsenfunktion frühgeborener und reifgeborener Kinder und den Ergebnissen aus der Datenanalyse aus zehn Jahren NGS in Deutschland wurden von Experten im November 2013

Verbesserungsvorschläge für den Screeningprozess bei besonders unreifen Kindern (unter 32 SSW) entworfen, um das Risiko für falsch negative Befunde zu minimieren [71].

Nach Auswertung unterschiedlicher Studien und Untersuchungen der postnatalen Schilddrüsenfunktion frühgeborener Kinder [72, 73], gaben die Experten die unpublizierte Empfehlung, bei der entsprechenden Patientengruppe im Alter von 10 Tagen eine zeitgleiche Messung von TSH und fT4 durchzuführen. Ein früherer Zeitpunkt wurde nicht gewählt, da die kindliche Hormonkonzentration noch durch den maternalen Transfer beeinflusst wird [14]. Anhand unterschiedlicher Publikationen zur Untersuchung der Hormonkonzentrationen frühgeborener Kinder [73-75], wurden Referenzwerte und Empfehlungen für den Screeningvorgang bei frühgeborenen Kindern entwickelt. Tabelle 6 bis 8 zeigen die Konzentrationen für die verschiedenen Reifegrade der Kinder mit einer entsprechenden Handlungsempfehlung [71].

Tabelle 6: Analyse von fT4 und TSH im Serum am Lebenstag 10

	26-27 SSW	28-30 SSW	31-33 SSW	34-38 SSW	Empfehlung
fT4 (pmol/l)	< 4	< 8	< 12	< 14	Therapie
bzw. (ng/dl)	< 0,31	< 0,62	< 0,94	< 1,09	
fT4 (pmol/l)	< 6	< 12	< 14	< 16	Kontrolle in 5 Tagen
bzw. (ng/dl)	< 0,47	< 0,94	< 1,09	< 1,25	
TSH (mU/l)	1 – 12	2 – 14	2 – 16	2 – 20	Erniedrigt/erhöht: Kontrolle in 5 Tagen

Tabelle 7: Analyse von fT4 und TSH im Serum am Lebenstag 15

	26-27 SSW	28-30 SSW	31-33 SSW	34-38 SSW	Empfehlung
fT4 (pmol/l)	< 6		< 8	< 10	Therapie
bzw. (ng/dl)	< 0,47		< 0,62	< 0,78	
fT4 (pmol/l)	< 8		< 10	< 12	Kontrolle in 5 Tagen
bzw. (ng/dl)	< 0,62		< 0,78	< 0,94	
TSH (mU/l)	1 – 12		2 – 20		Erniedrigt/erhöht: Kontrolle in 5 Tagen

Tabelle 8: Analyse von fT4 und TSH im Serum am Lebenstag 20

	26-27 SSW	28-30 SSW	31-33 SSW	34-38 SSW	Empfehlung
fT4 (pmol/l)	< 6		< 8		Therapie
bzw. (ng/dl)	< 0,47		< 0,62		
TSH (mU/l)	1 – 9				Erniedrigt/erhöht: Kontrolle in 5 Tagen <small>mit gleichen Cut-Off-Werten</small>

An diesen Werten hat sich die vorliegende Studie zur Einordnung der Schilddrüsenfunktionsstörung orientiert.

2.3 Das Neugeborenen-Screening (NGS)

In Deutschland werden bereits seit Ende der sechziger Jahre Kinder auf einige Stoffwechselerkrankungen gescreent. Phenylketonurie war die erste Erkrankung, die anhand des NGS präventiv entdeckt werden konnte. In den 1980er Jahren wurde das Screening ausgeweitet und eine Untersuchung auf Hypothyreose und Galaktosämie war zusätzlich möglich. Diese Erkrankungen sind durch eine einfache Untersuchung zu detektieren und ein Übersehen würde irreversible Schäden nach sich ziehen. Die Therapie besteht in einer Hormonsubstitution (Hypothyreose) oder einer Diät (Phenylketonurie, Galaktosämie). Gegen Ende der 1990er-Jahre konnte das NGS durch die Entwicklung eines neuen analytischen Verfahrens, der Tandem-Massenspektrometrie (TMS), auf eine Vielzahl weiterer Defekte unterschiedlicher Häufigkeit, Ätiologie und Therapierbarkeit erweitert werden [76].

Aufgrund der guten Praxistauglichkeit und des hohen Nutzens des NGS wurde im Jahr 2005 vom Gemeinsamen Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (G-BA) ein flächendeckendes und verbindliches erweitertes NGS festgelegt und etabliert. Die Kosten dafür werden von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Bis zum Ende des Erhebungszeitraums dieser Untersuchung (2013) war ein NGS auf folgende Erkrankungen in der Kinder-Richtlinie vorgesehen [77]:

- Hypothyreose
- Adrenogenitales Syndrom (AGS)
- Biotinidasemangel
- Galaktosämie
- Phenylketonurie (PKU) und Hyperphenylalaninämie (HPA)
- Ahornsirupkrankheit (MSUD)
- Medium-Chain-Acyl-CoADehydrogenase-Mangel (MCAD)
- Long-Chain-3-OH-Acyl-CoADehydrogenasemangel (LCHAD) und Very-Long-Chain-Acyl-CoADehydrogenasemangel (VLCAD)
- Carnitinstoffwechseldefekte (Carnitin-Palmitoyl-Transferase-I-Mangel (CPT-I), Carnitin-Palmitoyl-Transferase-II-Mangel (CPT-II) und Carnitin-Acylcarnitin-Translocase-Mangel (CAT))
- Glutaracidurie Typ I (GA I)
- Isovalerianacidämie (IVA)

Mittlerweile wurde das Screening-Spektrum um die Diagnosen Mukoviszidose (Cystische Fibrose/CF, seit 2016), Tyrosinämie Typ 1 (seit 2018) und schwere kombinierte Immundefekte (SCID, seit 2019) erweitert [78].

Zusätzlich zu den aufgezählten Zielkrankheiten gibt es verschiedene regionale Pilotprojekte, in denen weitere Erkrankungen untersucht werden und geprüft werden soll, ob eine dauerhafte Übernahme ins NGS sinnvoll ist [79, 80]. Für ein NGS auf die Zielkrankheiten Sichelzellkrankheit und Spinale Muskelatrophie sind Beratungsverfahren des G-BA eingeleitet [81, 82].

Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Erkrankungen unterscheidet sich sehr stark. Insgesamt liegt das Risiko für das Vorliegen einer dieser Erkrankungen bei ungefähr 1:900 Geburten [21, 83].

Der Nutzen des NGS ist unumstritten. Man spricht von einer der effektivsten Formen der Sekundärprävention. Es soll eine frühzeitige und möglichst vollständige Diagnostizierung der Erkrankungen und eine schnelle und qualitätsgesicherte Einleitung der Therapie für die Neugeborenen gewährleistet werden [84].

Der Großteil der Defekte ruft im Frühstadium direkt nach der Geburt noch keine Symptome hervor, sondern diese entwickeln sich erst im Laufe von einigen Tagen bis wenigen Wochen. Meist ist eine Diagnosestellung zu diesem Zeitpunkt bereits zu spät, um die Kinder vor irreversiblen Schädigungen zu bewahren.

Alle Eltern in Deutschland haben die Möglichkeit ihr Kind nach den Screening-Richtlinien nach der Geburt untersuchen zu lassen. Aufklärungsarbeit, Pilotprojekte und Studien haben in den letzten Jahren enorm zur Weiterentwicklung des NGS beigetragen, sodass aktuell über 99% aller Kinder in Deutschland gescreent werden [83].

In den letzten 50 Jahren wurden hierzulande über 34 Millionen Kinder untersucht. Bei mehr als 14.000 Kindern konnte eine frühe Diagnose einer Stoffwechselkrankheit oder Endokrinopathie durch das Screening gestellt werden und somit eine sehr große Anzahl an Kindern möglicherweise vor einer schweren geistigen Behinderung oder vor dem Tod bewahrt werden [21].

2.3.1 Neugeborenen-Screening in Bayern und seine Besonderheiten

In Bayern startete 1999 ein Modellprojekt zur Verbesserung und Erweiterung des gesamten Screening-Prozesses und des präventiven Nutzens der Untersuchungen. Es wurden beispielsweise neue Untersuchungsmethoden integriert. Dadurch konnte das Screening-Spektrum ohne Einbußen hinsichtlich der Sensitivität erweitert werden. Aber auch in Bezug auf Aufklärung, Qualitätssicherung und Nachsorgeanbindung konnte der Screeningprozess in Bayern in den letzten Jahren deutlich verbessert werden [85]. Daraus ergibt sich in Bayern eine seit 1999 andauernde Praxisphase des NGS. Diese war Grundlage für das NGS, wie es in der Kinder-Richtlinie verankert ist und im Rest von Deutschland 2005 eingeführt wurde.

Außerdem gibt es in Bayern ein Screening-Zentrum, das am bayerischen Landesamt für Gesundheit- und Lebensmittelsicherheit (LGL) in Oberschleißheim angesiedelt ist. Mit Abgabe ihrer Einwilligung für die Screening-Untersuchungen können die Eltern (nach erfolgter Aufklärung) auch in die Weitergabe der Screening-Daten an das Screening-Zentrum am LGL einwilligen. Sowohl die Screening-Daten als auch die Informationen weiterer Diagnostik werden zusätzlich an das LGL geleitet. Im Falle einer versäumten Kontrolle kann das Screening-Zentrum als Erinnerungs-Instanz fungieren. So soll die Abklärung kontrollbedürftiger Befunde und die Vollständigkeit des Screenings sichergestellt werden. Durch diese Etablierung konnte erreicht werden, dass 99% aller auffälligen Befunde weiterverfolgt und abgeklärt werden. Eine flächendeckende Ausweitung solcher Screening-Zentren auf ganz Deutschland ist eine dringliche organisatorische und strukturelle Aufgabe [21].

Die dritte Besonderheit in Bayern ist eine Langzeitstudie zu Therapie und Entwicklung aller im NGS entdeckten Patienten, die mit Einführung des Pilotprojektes 1999 ins Leben gerufen wurde. Nach Einwilligung der Eltern werden die Betroffenen jährlich mittels Fragebögen zur

kognitiven Entwicklung und zum Verlauf der Erkrankung befragt. Daten aus diesen Erhebungen bilden die Grundlage der vorliegenden Arbeit.

2.3.2 Durchführung der Untersuchungen

Die Durchführung des NGS regelt die sogenannte „Kinder-Richtlinie“ über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres, die vom Gemeinsamen Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen [77] erstellt und stets aktualisiert wird [77].

Vor Abnahme der Screening-Karte sollten demnach die Eltern des Neugeborenen ausführlich über die Untersuchung aufgeklärt werden. Diese Aufklärung soll von einem Arzt durchgeführt werden, kann im Notfall, aber auch durch Hebammen oder andere Geburtshelfer durchgeführt werden. Die Eltern willigen mit Gabe ihrer Unterschrift dazu ein, ihr Kind auf die Zielkrankheiten des Screenings (siehe Punkt 2.3) untersuchen zu lassen und die Daten an die Screening-Labore weiterzuleiten. Die schriftliche Einwilligung ist eine Grundvoraussetzung für die Untersuchung.

Die Probenabnahme sollte zwischen 36 und 72 Stunden nach der Geburt erfolgen. Bei einer früheren Abnahme besteht ein erhöhtes Risiko für falsch-positive und falsch-negative Befunde. Die Eltern sollten in diesem Falle über die Notwendigkeit einer Kontrolluntersuchung aufgeklärt werden. Falls das Kind im Zeitraum vor der Probenentnahme schon Behandlungen³ und Medikamentengaben⁴ ausgesetzt war oder andere Risikofaktoren⁵ bestehen, so gibt es besondere Hinweise zu beachten [77, 86]. Da die Besonderheiten der Screening-Kontrollen zu großen Teilen Gegenstand dieser Untersuchung sind, werden sie an späterer Stelle ausführlich behandelt (siehe Punkt 2.3.5).

Die aktuellen Regelungen der Kinder-Richtlinie sehen ebenso vor, bei besonders frühgeborenen Kindern unter 32 Schwangerschaftswochen ein abschließendes Zweitscreening im korrigierten Alter von 32 SSW durchzuführen [77].

Die Gewinnung der Probe kann aus einer kapillären Blutentnahme aus der Ferse des Neugeborenen oder durch eine venöse Punktion erfolgen. Die gewonnene Blutprobe wird auf die Filterpapierkarte (siehe Abbildung 3, [77]) getropft und diese dann, versehen mit den Daten des Kindes und der Eltern sowie dem Abnahmezeitpunkt in das zuständige Screening-Labor geschickt. Heparinisiertes Blut oder EDTA-Blut dürfen nicht verwendet werden, da sie das Screening-Ergebnis beeinflussen können [87].

³ z.B. Transfusionen

⁴ z.B. Steroide, Dopamin

⁵ z.B. Frühgeburtlichkeit, Mehrlingsgeburten

Abbildung 3: Filterpapierkarte zur Abnahme des NGS

Dieses Feld mit den Daten der Mutter ausfüllen:

Krankenkasse bzw. Kostenträger

Name, Vorname des Versicherten

geb. am

Kassen-Nr. Versicherten-Nr. Status

Betriebsstätten-Nr. Arzt-Nr. Datum

Leerkarten-Grund: ☐ verstorben ☐ Verlegung ☐ Entl. < 36 h

Screening-ID

Daten des Kindes:

Nachname Vorname

Geburtsdatum Datum/Uhrzeit der Abnahme: Geburtsgewicht Geburtenbuch-Nr.

Tag Monat Jahr Std. Min. Tag Monat Jahr Std. Min. g.

Geschlecht Gestationswoche ☐ Mehrfrucht ☐ Wiederholungsuntersuchung

Hörscreening: TEOAE: ☐ unauffällig ☐ auffällig ☐ R ☐ L ☐ bds. ☐ nicht durchgeführt ☐ AABR: ☐ bds. ☐ R ☐ L

Besonderes: ☐ Transfusion am: ☐ weiteres:

Abrechnung: ☐ Privat

Privatversicherte bitte hier unterschreiben

Barcode: B00362101

Bitte vollständig durchdrücken

Bei einem auffälligen Ergebnis oder einer fehlerhaften Probenabnahme sollte unverzüglich eine Kontrolle der Screenings in gleicher Form durchgeführt werden. Sofern auch in der Kontrolluntersuchung Abweichungen von Normwerten bestehen, ist eine ausführliche Diagnostik von für Stoffwechsel- oder Hormonstörungen qualifizierten Ärzten durchzuführen und gegebenenfalls eine schnelle Therapie einzuleiten. Im Falle eines auffälligen Befundes sollten nach Abnahme der Probe bis zur Befundübermittlung nicht mehr als 72 Stunden verstreichen. Bei unauffälligen Befunden wird die Abnahmeklinik schriftlich über das Ergebnis informiert und die Eltern erhalten nur auf gesonderte Anfrage das Ergebnis des NGS [77].

2.3.3 Evidenz des Neugeborenen-Screenings auf Hypothyreose im Allgemeinen

Es gibt viele Daten, die den unumstrittenen Nutzen des Neugeborenen-Screenings im Allgemeinen und insbesondere auf die kongenitale Hypothyreose belegen [88]. Durch das frühe Erkennen der Erkrankung und folglich der Möglichkeit einer frühen adäquaten Therapie konnte das kognitive Outcome der betroffenen Kinder signifikant verbessert werden [44]. Die Leitlinien empfehlen eine konsequente Re-Evaluation der TSH-Werte der erkrankten Kinder und somit auch eine strenge Einstellung der Schilddrüsenfunktion. Wenn diese Kontrolle und Anpassung der Therapie, insbesondere in den ersten drei Lebensjahren, gewährleistet ist, kann man von einer komplikationslosen oder nahezu komplikationslosen neuropsychologischen Entwicklung ausgehen [44]. Das neurologische Outcome steht in sehr engem Zusammenhang mit dem Alter der Neugeborenen bei Diagnosestellung, dem Alter bei Start einer Behandlung und der optimalen Einstellung der Schilddrüsenfunktion [27].

Hinzu kommt, dass die Kosten, die lebenslang für die Pflege und Versorgung geistig behinderter Kinder von Eltern und Krankenkassen getragen werden müssen, die Kosten für

die Screening-Untersuchungen und Therapie einer kongenitalen Hypothyreose bei weitem übersteigen [89].

2.3.4 Kongenitale Hypothyreose: Screening-Parameter, Follow-Up und besondere Patientengruppen

Die kongenitale Hypothyreose ist eine der beiden Endokrinopathien der Zielkrankheiten des NGS und Gegenstand der Untersuchung dieser Arbeit. Für die kongenitale Hypothyreose hat die European Society for Paediatric Endocrinology im Januar 2014 neue Richtlinien für das Screening, die weiterführende Diagnostik und die Therapie entwickelt [25].

Wie bereits erwähnt ist der Nutzen einer frühen Detektion der Erkrankung bei den Kindern unumstritten. Die mögliche Prävention von neurologischen Schäden hängt vom Zeitpunkt der Diagnosestellung und dem Start der Therapie, sowie von der Compliance der Patienten und deren Eltern ab [90]. Die Empfehlung der European Society for Paediatric Endocrinology ist ein weltweites Praktizieren der Untersuchung. Durch die Weiterentwicklung der Untersuchungen in den letzten 30 Jahren konnte das Auftreten von schweren neurologischen Defiziten durch eine unbehandelte kongenitale Hypothyreose minimiert werden [25].

Der einfachste und sensitivste Test, eine CH aufzudecken, ist die Bestimmung des thyreoideastimulierenden Hormons TSH. Durch die Detektion von TSH im Vergleich zur primären Detektion des peripheren Hormons fT4 im ersten Screening ist das Risiko erkrankte Kinder zu übersehen (falsch negative Testergebnisse) deutlich niedriger [91]. Die entsprechenden Cut-Off-Werte für TSH sind für reife und für frühgeborene Kinder unterschiedlich und ebenfalls abhängig vom Alter der Kinder bei Abnahme des Screenings. Die Werte, an denen sich die vorliegende Studie zur Einordnung der Kinder orientiert hat, stammen aus einer Literaturrecherche und sind im Methodenteil unter den Punkten 3.3.2 aufgeführt.

Die European Society for Paediatric Endocrinology spricht ihre Empfehlungen für eine Screening-Kontrolle bei Kindern mit Risikofaktoren aus, bei denen sich nicht vollständig auf den ersten Screening-Wert verlassen werden kann. Zu dieser Gruppe zählen folgende Kinder:

- Frühgeborene Kinder unter 37 Schwangerschaftswochen
- Low Birth Weight (LBW) und Very Low Birth Weight (VLBW)
- Kranke Kinder oder Kinder mit Aufenthalt auf einer Intensiv-Station direkt nach der Geburt
- Bei Screeningabnahme innerhalb der ersten 24h nach Geburt
- (gleichgeschlechtliche) Mehrlingsgeburten

Bei Kindern mit aufgeführten Risikofaktoren besagt die Empfehlung, dass im Alter von zwei Lebenswochen oder zwei Wochen nach der ersten Abnahme der Screening-Karte eine Kontrolle erfolgen sollte. Die Gründe für die Notwendigkeit einer zweiten Untersuchung sind einerseits durch die mögliche Unreife der Hypothalamus-Hypophyse-Schilddrüsen-Achse bei Frühgeborenen und eine verzögerte postnatale Adaption der Schilddrüsenfunktion bedingt. Andererseits ist es auch möglich, dass durch diverse Einflussfaktoren (siehe nachfolgender Punkt 2.3.5) die TSH-Ausschüttung und somit das Screening-Ergebnis beeinflusst wird [45].

In Deutschland gilt für frühgeborene Kinder aktuell die Vorgabe der Kinder-Richtlinie, im errechneten Alter von 32 Schwangerschaftswochen eine Screening-Kontrolle durchzuführen. Dieser Zeitpunkt wird entsprechend gewählt, da man davon ausgeht, dass im Alter von 32 SSW die übergeordneten Steuermechanismen der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse ausgereift sind [77, 87]

Abschließend ist es wichtig, ein auffälliges Screening-Ergebnis vor dem Hintergrund der Untersuchungsmethode, der Reife des Kindes⁶ und des Alters bei Abnahme zu interpretieren [25].

2.3.5 Einflussfaktoren auf die Schilddrüsenfunktion und/oder das Screening-Ergebnis

Es gibt eine Reihe von Faktoren, die sowohl das Screening-Ergebnis als auch die Funktion der Schilddrüse selbst bei den Kindern beeinflussen können. Diese müssen bei Abnahme der Probe für die Untersuchung und bei Interpretation der Ergebnisse mit einbezogen werden. Im Folgenden werden diese Faktoren genauer betrachtet. Einige dieser Punkte wurden bereits unter Punkt 2.2.1 als Gründe für die Entwicklung einer transienten Hypothyreose genannt. Sie werden aber an dieser Stelle um wichtige Informationen ergänzt, da auf diese Faktoren ein besonderes Augenmerk bei der Auswertung der Daten gelegt wurde.

⁶ Gestationsalter und Geburtsgewicht

Jod:

Jod ist in physiologischer Konzentration essenziell für die Funktion der Schilddrüse und somit für die neurokognitive Entwicklung der Kinder. Die empfohlene Tagesmenge an Jod beträgt 150 µg für Erwachsene und 250 µg für Frauen während der Schwangerschaft, um die Jodversorgung des ungeborenen Kindes sicherzustellen. Bereits kleine Abweichungen von der physiologischen Konzentration können die Funktion der Schilddrüse erheblich beeinflussen. Deutschland und im Besonderen Bayern gelten als Jodmangelgebiete und deshalb ist eine Substitution während der Schwangerschaft nahezu unabdingbar. Jod kann die Plazentaschranke überwinden und so von der Mutter an das ungeborene Kind abgegeben werden. Ein Jodmangel der Mutter bedingt demnach auch einen Jodmangel für den Fetus und bedeutet, dass dem ungeborenen Kind nicht genügend Jod für die Produktion der Schilddrüsenhormone zur Verfügung steht. Die Bedeutung von Jod für die Schilddrüsenfunktion wurde bereits in Punkt 2.1.1 erläutert. Besonders für frühgeborene Kinder stellt ein Jodmangel während der Schwangerschaft und in der postnatalen Periode ein Risiko dar [30]. Ein schwerer Jodmangel während der Schwangerschaft begünstigt das Auftreten eines Kretinismus bei Kindern, dem Vollbild der Hypothyreose mit ihren Symptomen [92]. Aber auch zu hohe Dosen Jod können die Schilddrüse negativ beeinflussen. Bei einem Überangebot wird zunächst die Aufnahme in die Schilddrüse reduziert und somit auch die Hormonproduktion. So kann eine (zeitlich begrenzte) Hypothyreose begünstigt werden. Dieser Mechanismus wird als Wolff-Chaikoff-Effekt bezeichnet [93]. Beispielsweise kommt das Kind bereits perinatal mit Jod in Berührung, wenn der Mutter im Falle eines vorzeitigen Blasensprungs jodhaltige Vaginalspülungen appliziert werden müssen. Auch postnatal können jodexponierende Situationen auftreten, zum Beispiel bei der Verwendung jodhaltiger Desinfektionsmittel und Antiseptika oder bei der Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln im Rahmen der weiteren Diagnostik. Nach zwei bis vier Wochen erhöhter Jodexposition normalisiert sich die Schilddrüsenfunktion und deren Hormonproduktion wieder und stellt eine euthyreote Situation her. Dieser Vorgang wird als „Escape-Phänomen“ bezeichnet und ist bisher noch nicht vollständig verstanden. Man geht von einem Rückgang der Aktivität der Natrium-Jodid-Symporter aus, die nachfolgend weniger Jodid in die Schilddrüse aufnehmen [94]. Zwar wird in der Literatur beschrieben, dass sich die Möglichkeit, die Jodaufnahme im Falle eines Überangebots zu reduzieren (Wolff-Chaikoff-Effekt), erst nach der 36. SSW entwickelt [95], jedoch wird ebenfalls konträr dazu postuliert, dass für frühgeborene Kinder ein besonders hohes Risiko für eine transiente Hypothyreose im Falle eines Jodexzesses besteht [16, 96]. Frühgeborene Kinder haben eine sehr dünne Haut, was die Aufnahme von jodhaltigen Desinfektionsmitteln begünstigen kann. Außerdem wird davon ausgegangen, dass die Autoregulation der SD noch deutlich unreifer ist und zum dritten sind sie durch ihre Frühgeburtlichkeit selbst häufiger Jodexzessen (z.B. durch Kontrast- und

Desinfektionsmitteln) ausgesetzt [97]. Aber auch reifgeborene Kinder können betroffen sein. Eine Untersuchung von reifgeborenen Kindern mit angeborenen Herzfehlern zeigt eine erhöhte Prävalenz der jod-induzierten transienten Hypothyreose durch die Verwendung jodhaltiger Kontrastmittel im Herzkatheter [98]. Auch eine zu hohe Jodsubstitution der Mutter während der Schwangerschaft kann dem Kind durch die Plazentagängigkeit von Jod schaden [99]. Zudem gibt es Studien, die zeigen, dass auch eine maternale Behandlung mit dem jodhaltigen Antiarrhythmikum Amiodaron eine transiente Hypothyreose beim Kind auslösen kann [100]. Die Literatur besagt ebenfalls, dass das Escape-Phänomen, die Normalisierung der SD-Funktion nach einem Jodexzess, sich erst nach 36 SSW entwickelt, sodass frühgeborene Kinder noch keine Möglichkeit haben, bei hohen Joddosen ihre SD-Funktion zu normalisieren [101]. Dies stützt wiederum die Hypothese, dass Frühgeborene Kinder und VLBW durch hohe Exposition mit Jod ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer (transienten) Hypothyreose haben. Demnach können Jodmangel und Jodexzess gleichermaßen in einer transienten Hypothyreose beim Neugeborenen und insbesondere beim frühgeborenen Kind resultieren.

Medikamente:

Bestimmte Medikamente können die Schilddrüsenfunktion beeinflussen und sowohl eine Hyper- als auch eine Hypothyreose auslösen. Da für das NGS besonders der TSH-Wert eine Rolle spielt, liegt hier das Hauptaugenmerk auf Medikamenten, die die TSH-Sekretion inhibieren können. Zu diesen Medikamenten gehören: Glukokortikoide, Dobutamin, Dopamin, Octreotid und Bexaroten. Wenn diese Medikamente in der postnatalen Periode und vor Abnahme des NGS appliziert werden, können sie durch die Unterdrückung der TSH-Sekretion eine bestehende Hypothyreose verschleiern. Die genauen Mechanismen dazu sind bisher nicht abschließend erforscht [102-104]. Da Frühgeborene nach der Geburt häufig Anpassungsschwierigkeiten haben und sehr häufig auch intensivmedizinische Behandlung brauchen, sind sie diesem Risiko in besonderem Maße ausgesetzt [105].

Transfusionen:

Auch die Kenntnis über Transfusionen oder Blutproduktgaben sind für die Interpretation des Screening-Ergebnisses von großer Bedeutung. Durch deren Gabe vergrößert sich das Blutvolumen des Kindes, was eine relative Verminderung der TSH-Konzentration und somit ebenfalls ein verschleiertes Ergebnis nach sich ziehen kann. In diesem Falle ist eine Kontrolle nach fünf Tagen indiziert [106].

Blutentnahme aus EDTA-beschichteten Kapillaren:

Durch die Verwendung von EDTA-beschichteten Blutröhrchen kann es zur Verminderung von der Chelatbildung im Testansatz und somit zur Entwicklung eines falsch positivem Screeningergebnisses kommen [87].

Maternale SD-Antikörper:

Eine chronische Schilddrüsenerkrankung wie die Hashimoto-Thyreoiditis oder der Morbus Basedow können durch die entsprechenden Antikörper eine Schilddrüsenfunktionsstörung beim ungeborenen Kind auslösen, sowohl in Form einer Überversorgung (Hyperthyreose) als auch in Form eines Mangels (Hypothyreose). Bei der Hashimoto-Thyreoiditis finden sich vorwiegend TPO-Antikörper und Antikörper gegen das Thyreoglobulin (TgAk) vom inhibitorischen Typus. Beim Morbus Basedow zeigen sich vor allem TSH-Rezeptorautoantikörper (TRAK), die eher stimulierend wirken [107]. Da es sich bei diesen Auto-Antikörpern um Typen der Subklasse IgG handelt, können sie die Plazentaschranke überwinden und in das fetale Blut übergehen. Eine Untersuchung der Antikörper von Frauen, die ein Kind mit Hypothyreose auf die Welt gebracht haben, hat ergeben, dass in vielen Fällen sowohl stimulierende als auch inhibierende Antikörper gemeinsam vorhanden waren. Trotz dieser Koexistenz überwiegt eine Unterfunktion der Schilddrüse, was auf eine Dominanz der inhibierenden Antikörper schließen lässt [31]. Durch das komplexe Zusammenspiel aus stimulatorischen und inhibitorischen Antikörpern sowie einer thyreostatischen Therapie der Mutter, kommt diese Form der Hypothyreose bei Neugeborenen relativ selten vor [108]. Die Prävalenz für eine antikörperinduzierte transiente Hypothyreose liegt bei circa 1:180.000 [109]. Nach Abbau und Rückgang aller maternalen Antikörper ist in den meisten Fällen mit einer Normalisierung der kindlichen Schilddrüsenfunktion zu rechnen. Dies geschieht im Normalfall 6-12 Monaten nach der Geburt. Aus diesem Grund sollte nach dieser Zeit auf jeden Fall eine Kontrolle der Schilddrüsenfunktion des Kindes oder ein Auslassversuch durchgeführt werden. Bei Müttern, die an einer Hashimoto-Thyreoiditis leiden, jedoch mittels Hormonsubstitution eine euthyreote Schilddrüsenfunktion haben, geht man davon aus, dass das fetale Gehirn zum Zeitpunkt der Geburt trotz hypothyreoter Stoffwechsellaage, ausgelöst durch die maternalen Antikörper, durch den maternalen diaplazentaren Transfer von T4 vorerst geschützt ist [110]. Die Häufigkeit einer kongenitalen Hyperthyreose induziert durch maternale stimulierende Antikörper beim Morbus Basedow ist gering. Ebenso auch die Antikörper-induzierte Hypothyreose der Neugeborenen bei Müttern mit Hashimoto-Thyreoiditis [108].

Thyreostatische Therapie bei Morbus Basedow:

Wird im Falle einer Basedow-Erkrankung die Mutter thyreostatisch behandelt so ist ebenfalls eine erhöhte Aufmerksamkeit notwendig, da auch Thyreostatika die Plazentaschranke überqueren und die Schilddrüsenfunktion des ungeborenen Kindes beeinflussen können [111]. Die Dosis der Thyreostatika sollte so gering wie möglich gewählt werden, da eine iatrogen induzierte Hypothyreose unter Umständen für das Kind gefährlicher sein kann als eine milde Hyperthyreose. Der Umstand, dass transplazentare Antikörper länger im Fetus persistieren können als Plazenta passierende Thyreostatika macht eine engmaschige Kontrolle der Kinder unabdingbar [112]. Wissenschaftliche Untersuchungen bestätigen einen Vorteil bei der Therapie mit Propylthiouracil im Vergleich zu Thiamazol zur Behandlung eines Morbus Basedow in der Schwangerschaft [113].

Durch eine Radiojodtherapie⁷ während der Schwangerschaft kann durch die Aufnahme des radioaktiven Jods durch die fetale Schilddrüse eine persistierende neonatale Hypothyreose ausgelöst werden [114].

Mehrlingsschwangerschaften:

Mehrlingsschwangerschaften spielen in diesem Kontext eine große Rolle, da bereits die Mehrlingsschwangerschaft an sich ein Risikofaktor für eine Frühgeburt darstellt. Zusätzlich gibt es im Zusammenhang mit der kongenitalen Hypothyreose Auffälligkeiten. Eine Untersuchung in Italien aus dem Jahr 2007 hat herausgefunden, dass Mehrlingskinder einem bis zu dreifach erhöhtem Risiko für eine kongenitale Hypothyreose ausgesetzt sind. Dies gilt sowohl für die permanente als auch für die transiente Form. Gründe dafür sind wahrscheinlich ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten bei Mehrlingsschwangerschaften sowie eine häufig größere Morbidität unter Zwillingen [115]. Außerdem stellen Mehrlingsgeburten, vor allem monozygote Zwillinge mit dem Risiko eines feto-fetalen-Transfusionssyndrom (FFTS), einen Risikofaktor für ein falsch-negatives Screening-Ergebnis dar und erfordern deshalb besondere Beachtung. Durch Gefäßverbindungen zwischen den Kindern kann T4 vom euthyreoten Kind zum hypothyreoten Kind übergehen und so Normwerte für TSH bis wenige Tage nach der Geburt hervorrufen. Dies kann dazu führen, dass das Kind im Screening unauffällig bleibt, tatsächlich aber an einer CH leidet. Das Risiko für ein FFTS liegt bei monozygoten Mehrlingen bei 70% [116]. Eine große Untersuchung zweier Datenbanken⁸ hat herausgefunden, dass bei monozygoten Zwillingen in 92% der Fälle eine Diskordanz für eine Schilddrüsendysgenese vorliegt. Das bedeutet, dass es bei eineiigen Zwillingen bei einem Kind zu der Merkmalsausprägung (in diesem Falle eine kongenitale Hypothyreose) kommt und der andere

⁷ mit ¹³¹I

⁸ in Québec und Brüssel

Zwilling nicht betroffen ist. Somit besteht bei diesen Kindern ein sehr hohes Risiko für eine verspätete oder versäumte Diagnose des betroffenen Kindes. Daher lautet die Empfehlung bei gleichgeschlechtlichen Mehrlingskindern besondere Aufmerksamkeit auf die Interpretation des NGS zu legen und die Untersuchung nach zwei Wochen zu wiederholen. Für dizygote Mehrlinge ist das Risiko hingegen gering [117, 118].

2.3.6 Bisherige Ansätze aus der Literatur zur Verbesserung des NGS bei Frühgeborenen

In der Literatur wird zum Teil von einer Zunahme des Auftretens einer CH bei Frühgeborenen in den letzten 20 Jahren berichtet. Ein Grund dafür könnte sein, dass im aktuellen Screening nur wenig oder gar nicht zwischen einer manifesten kongenitalen Hypothyreose, einer transienten Form oder einer Hyperthyreotropinämie unterschieden werden kann [119, 120] und dass die erhöhte Prävalenz einer transienten Hypothyreose bei LBW und VLBW für dieses vermehrte Auftreten verantwortlich ist. Die Gründe dafür wurden bereits aufgeführt. Faktoren, die die fetale und frühe postnatale Schilddrüse beeinflussen können, wurden bereits genannt (siehe Punkt 2.3.5). Eine besonders große Rolle spielt in diesem Zusammenhang die „Hypothyroxinemia of prematurity“, die durch ihren verzögerten TSH-Anstieg ein besonders hohes Risiko birgt, im Screening unentdeckt zu bleiben. Man geht davon aus, dass ein Kind unter 400 Kindern von einer Form der zeitlich begrenzten Hypothyreose betroffen ist und nur ein Drittel dieser Kinder im normalen Screening erfasst wird [48, 121]. Um die Kinder vor einem Durchfallen durch das Screening-Raster und damit auch vor der Gefahr der Entwicklung neurologischer Schäden zu schützen, sind besondere Faktoren beim Screening extrem frühgeborener Kinder sowie deren Follow-Up zu beachten.

Die Strategien für das Screening frühgeborener Kinder auf Hypothyreose sind in der aktuellen Literatur sehr vielfältig und zum Teil kontrovers.

Ein Vorschlag beinhaltet, den TSH-Cut-Off-Wert zu reduzieren, um dadurch die Sensitivität des Screenings zu erhöhen. Mit einem Grenzwert von 6 mU/L zum Screening-Zeitpunkt und einer einzigen Kontrolle im Alter von 36 Lebenswochen könnten sowohl permanente als auch transiente Hypothyreosen bei frühgeborenen Kindern aufgedeckt werden [55]. Mengreli et. al. fanden heraus, dass bei einem Cut-off-Wert von 20 mU/L bei Frühgeborenen bis zu 40 % der Kinder übersehen werden [122]. Andere Studien zeigen, dass mit einem TSH-Schwellwert von 6 mU/L keine Screening-Kontrollen bei LBW und VLBW notwendig sind [123, 124]. Ein verminderter TSH-Cut-Off kann allerdings auch zu erhöhten falsch-positiv-Raten führen, vor allem bei reifgeborenen Kindern [122, 125]. Andererseits kann die falsch-negativ Rate gesenkt werden und eine Vielzahl an milden Formen mit einem niedrigeren Cut-off entdeckt werden. Corbetta et. al. schlagen Werte von 10-12 mU/L vor [126]. Beim Festlegen von Cut-Off-Werten herrscht große Uneinigkeit.

Eine weitere Screening-Methode für unreife Kinder stellt die zeitgleiche Detektion von TSH und fT4 bereits im Screening dar [74]. Die Annahme lautet, dass mit alleiniger TSH-Messung, was bekanntermaßen die gängige Screening-Methode in vielen Ländern ist, eine transiente Hypothyreose, wie sie besonders bei Frühgeborenen häufig zu finden ist, nicht diagnostiziert werden kann. So kann eine Hypothyreose mit verzögertem TSH-Anstieg nicht übersehen werden, da die peripheren Konzentrationen sich bereits erniedrigt zeigen [72, 127].

Ein weiterer Ansatz zur Verbesserung des NGS bei unreifen Kindern entwickelt eigene Referenzwerte und Cut-Off-Werte (für TSH und fT4) für frühgeborene Kinder im Verhältnis zu ihrem Gestationsalter und Reifegrad [128, 129]. Diese Variante hat sich als schwierig herauskristallisiert, da in unterschiedlichen Studien sehr unterschiedliche Werte entwickelt und vorgeschlagen wurden und so zum aktuellen Zeitpunkt keine einheitliche Empfehlung gegeben werden kann [75].

Ein wichtiges Diagnostikum bei LBW und VLBW stellt eine Screening-Kontrolle dar, um vor allem Kinder mit einem verzögerten TSH-Anstieg nicht zu übersehen. Zur Diskussion stehen zum einen der optimale Zeitpunkt für die Kontrolle und zum anderen auch die gewählten Intervalle und Abstände. Chung et. al. schlägt eine Kontrolle nach 2-4 Wochen vor, vor allem für Kinder, die einer Jodexposition ausgesetzt waren. Diese sollte in jedem Falle durchgeführt werden, auch wenn die Kinder in der ersten Screening-Untersuchung vollkommen unauffällig waren [72]. Eine Studie aus dem Jahr 2012 schlägt vor, im Alter von zwei Lebenswochen einen TRH-Stimulationstest durchzuführen. Ein TSH-Basalwert über 10 mU/L und ein erhöhtes Ansprechen auf den Stimulationstest, geben nach Niwa einen Hinweis auf eine transiente Hypothyreose mit verzögertem TSH-Anstieg beim Frühgeborenen [130]. Delange et. al. fanden 1984 heraus, dass sich die SD-Funktion von frühgeborenen Kindern im Alter von 4-6 Lebenswochen an die Funktion reifer Kinder angleicht [30]. Die 4. Lebenswoche empfiehlt auch Tylek-Lemanska als idealen Zeitpunkt für eine Kontrolle des NGS [131].

Es gibt allerdings auch Stimmen, die sich gegen eine Screening-Kontrolle aussprechen und der Meinung sind, dass bereits auch extrem unreife Kinder (VLBW) über eine ausreichend reife Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse verfügen [124].

Die Europäische Gesellschaft für pädiatrische Endokrinologie gibt eine generelle Empfehlung für ein 2. Screening routinemäßig im Alter von 2-4 Wochen. Zudem sollte eine Kontrolle von abnormen Screening-Ergebnissen durch eine Konfirmationsdiagnostik mit Bestimmung von fT4 und TSH durchgeführt werden. Bei Frühgeborenen, die sowohl im Screening als auch in der Konfirmationsdiagnostik erhöhte TSH- und verminderte fT4-Werte aufweisen, sollte umgehend die Therapie mit L-Thyroxin begonnen werden (10-15 µg/kg Körpergewicht pro Tag). Kinder, die nur leicht erhöhte TSH-Werte und normale Konzentrationen für fT4 haben,

werden in die Kategorie einer Hyperthyreotropinämie eingeordnet. Eine Verlaufskontrolle ist an dieser Stelle unabdingbar [132].

In Deutschland gibt die Kinder-Richtlinie aktuell vor, bei sehr unreifen Kindern (< 32 SSW) auch bei unauffälligem Erstscreening im korrigierten Alter von 32 Schwangerschaftswochen eine Kontrolle durchzuführen [77]. In Fachkreisen wurde in den letzten Jahren intensiv diskutiert, ob mit diesem Algorithmus alle Fälle von Hypothyreose bei den sehr unreifen Kindern detektierbar sind (persönliche Information). Teilweise werden daher regelmäßige (z.B. 14-tägige) Kontrollen der Schilddrüsenfunktion bei diesen Kindern empfohlen und durchgeführt. Eine einheitliche Handlungsempfehlung gibt es bisher nicht.

2.3.7 Zusammenfassung der bisherigen Literatur und Empfehlungen zum NGS auf Hypothyreose bei Frühgeborenen

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass in der Literatur zum aktuellen Zeitpunkt bezüglich des Screening-Algorithmus für Hypothyreose bei besonders frühgeborenen Kindern keine Einigkeit besteht. Die Schwierigkeiten liegen in der Unreife der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse, der häufig vielen Begleiterkrankungen bei den Frühgeborenen und den möglichen Interaktionen der Schilddrüsen mit Medikamenten und Jod. Es gibt derzeit viele verschiedene Empfehlungen für das NGS auf Hypothyreose bei frühgeborenen Kindern. Ein aktuelles Review (2017) aus dem Iran hat 36 verschiedenen Artikel zu diesem Thema analysiert und diskutiert. In Klammern ist die Prozent-Angabe angegeben, wie viele der 36 evaluierten Artikel diese Empfehlung geben.

Folgende Vorgehen werden aktuell in der Literatur vorgeschlagen:

- Durchführung einer Screening-Kontrolle (38,90 %)
- Senken der Cut-Off-Werte für TSH im Allgemeinen (11,11 %)
- Senken der Cut-Off-Werte für TSH angepasst an das Gestationsalter (8,3 %)
- Detektion von TSH und fT4 im Screening (13,9 %)

Nach Evaluation aller entsprechenden Literatur zum Thema NGS bei Frühgeborenen wurde daraufhin die Empfehlung ausgesprochen, Frühgeborene (LBW und VLBW) nach zwei, sechs und zehn Wochen postnatal zu kontrollieren, im Screening sowohl TSH als auch fT4 zu messen und für den TSH-Cut-Off 10 mU/L zu wählen. Ein normaler TSH-Wert in den ersten

Lebenstagen und zum Zeitpunkt des Screenings kann eine Hypothyreose nicht ausschließen [133].

Zusammenfassend herrscht trotz im Detail unterschiedlicher Lösungsansätze in der Literatur Konsens, dass die Notwendigkeit besteht, eine gut durchführbare, systematische und zuverlässige Screening-Methode für frühgeborene Kinder auf Schilddrüsenunterfunktion mit einer hohen Sensitivität zu entwickeln, um das Risiko, Kinder zu übersehen, zu minimieren. Die vorliegende Arbeit möchte zu einer evidenzbasierten Verbesserung des Hypothyreose-Screenings bei extrem frühgeborenen Kindern beitragen.

3 METHODENTEIL

3.1 Überblick, Datengrundlage und Datenbeschaffung

Von 1999 bis zum Ende des Jahres 2013 wurden in Bayern 19036 Kinder mit weniger als 32 Wochen Schwangerschaftsdauer (max. 31+6 SSW) geboren und im NGS untersucht. 35 von ihnen⁹ wiesen im Screening oder in einer der Nachuntersuchungen erhöhte TSH-Werte auf und wurden daraufhin im Rahmen einer Konfirmationsdiagnostik auf die kongenitale Hypothyreose und andere Schilddrüsenfunktionsstörungen untersucht. Außerdem wurden die Kinder, sofern die Eltern zustimmten, in eine Langzeitstudie eingeschlossen, die den weiteren Verlauf und die Entwicklung der Kinder über einen längeren Zeitraum genauer untersuchen sollte.

Da bei extremer Frühgeburtlichkeit davon auszugehen ist, dass der Einfluss der Schilddrüsenfunktion auf die psychosoziale und kognitive Entwicklung kaum vom Einfluss zahlreicher anderer Faktoren abgrenzbar ist, wurde bei einigen dieser Kinder die Langzeitbeobachtung zur Hypothyreose nach den ersten Lebensjahren nicht weitergeführt. Somit fehlten für diese Kinder trotz vorliegender Elterneinwilligung Angaben zu Weiterbehandlung und Reevaluation der Hypothyreose, deren Bedeutung erst im Verlauf auffiel. Für die vorliegende Arbeit wurden fehlende Daten retrospektiv durch persönlichen Kontakt zu den Eltern und/oder den behandelnden Pädiatern und Endokrinologen erhoben, sofern eine Einwilligung zur Schweigepflichtentbindung der Eltern vorlag.

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Dabei wurden zunächst die Screening-Ergebnisse des NGS, die im Rahmen des Trackings an das LGL übermittelt werden, untersucht, um die Kinder mit auffälligem Befund zu identifizieren und die Fallzahl festzulegen. Zur besseren Übersicht und zum Gewähren der Vollständigkeit der Informationen wurde für jedes Kind ein anonymisiertes Datenblatt erstellt, in das alle relevanten Parameter eingetragen wurden.

⁹ ausgeschlossen Kinder mit multiplen Fehlbildungen ($N=8$)

Das Datenblatt enthielt folgende Informationen:

- Geburtsdatum, Geschlecht, Schwangerschaftsdauer in Wochen, Geburtslänge, Geburtsgewicht, Kopfumfang und APGAR-Score
- Screening-Daten und Ergebnisse der Screening-Kontrollen (inklusive Alter bei Probenabnahme)
- Detaillierte Ergebnisse der Konfirmationsdiagnostik, sofern vorhanden (TSH, T3, fT3, T4, fT4, Anti-TPO, Thyreoglobulin, TSH-Rezeptorantikörper, Sonographie/Szintigraphie, Ergebnisse einer molekulargenetischen Untersuchung)
- Beginn der Behandlung mit L-Thyroxin, Alter bei Start der Behandlung, sowie Anfangsdosis (in µg)
- Zusätzliche Informationen zum Kind (Diagnosen, Operationen/Interventionen, (medikamentöse) Therapien etc.) inklusive genaues Datum der Intervention
- Informationen zu Erkrankungen/Interventionen der Mutter (insbesondere bezüglich autoimmuner Schilddrüsenerkrankungen und Jodexposition)
- Detaillierte Verlaufsinformationen (Entwicklung der L-Thyroxin-Dosis mit Bezug zu Größe und Gewicht, Informationen zu einem Auslassversuch, sofern durchgeführt, bestehende L-Thyroxin-Therapie bei Abschluss der Datenerhebung mit Dosis)
- Abschließende Beurteilung des Kindes und Einordnung in eine der Diagnosen (persistierende CH, transiente H., Hyperthyreotropinämie, keine Diagnose möglich)

Eine intensive Plausibilitätsprüfung der vorliegenden Daten ging der abschließenden Validierung der Diagnose voraus. Die TSH-Konzentrationen zum NGS konnten den Tracking-Informationen und den Screening-Karten im LGL entnommen werden. Über die bayerische Langzeitstudie zur Beobachtung des Krankheitsverlaufs von Patienten, die im Neugeborenen-Screening entdeckt wurden, wurde der Verlauf der TSH-Werte unter Therapie sowie die L-Thyroxin-Dosis und ein eventuell durchgeführter Auslassversuch erfasst.

Nach Abschluss der Datensammlung wurde im nächsten Schritt eine Access-Datenbank angelegt, in die alle erhobenen Daten und relevanten Informationen zu jedem Kind eingetragen wurden.

Zur abschließenden Bewertung wurde die Access-Datenbank (Microsoft Access Database 15.0/2013) in SPSS (PASW Statistics 18 von IBM für Windows 7) übertragen und anschließend systematisch ausgewertet.

3.2 Patientengut und Stichprobenbeschreibung

Für diese Arbeit wurden die Daten aller neugeborenen Kinder analysiert, die in Bayern innerhalb der Zeitspanne von 1999 bis 2013 vor Vollendung von 32 Schwangerschaftswochen (bis 31+6 SSW) auf die Welt gekommen sind ($N=19036$) und eine pathologische TSH-Erhöhung in den ersten Lebensmonaten aufwiesen ($N=35$). Einschlusskriterium war ebenfalls der Beginn einer Therapie mit L-Thyroxin.

Ausgeschlossen aus der Studie wurden Kinder, die von multiplen Fehlbildungen oder anderen genetischen Aberrationen, wie zum Beispiel einer Trisomie, betroffen waren ($N=8$).

Die zum Vergleich der Prävalenz der verschiedenen Hypothyreose-Formen verwendeten Daten der in Bayern von 1999 - 2013 ab einem Gestationsalter von 32 SSW geborenen Kinder ($N=1.653.607$) stammen aus der Langzeit-Untersuchung am Screening-Zentrum des bayerischen Landesamtes für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (bisher unveröffentlichte Daten, persönliche Mitteilung).

3.3 Untersuchungsparameter

Für die statistische Auswertung dieser Arbeit und um zu differenzieren, an welcher Form einer Hypothyreose das Kind leidet, ist es wichtig, die im Folgenden dargestellten Parameter für die Einordnung der Daten zu berücksichtigen.

3.3.1 Daten zur Geburt

Von besonderer Relevanz ist die Dauer der Schwangerschaft und der Zeitpunkt der Geburt. Wie bereits erwähnt, kann die Reifung des Hypothalamischen-Hypophysären-Regelkreises durch eine extreme Frühgeburtlichkeit verzögert werden. Alle Kinder dieser Studie hatten eine maximale Schwangerschaftsdauer von 31+6 Wochen und weisen damit eine extreme Frühgeburtlichkeit auf.

Außerdem wurden zur Gesamteinschätzung die Geburtslänge, das Geburtsgewicht, der Kopfumfang sowie der APGAR-Score berücksichtigt.

3.3.2 Screening-Parameter und Werte der Konfirmationsdiagnostik

Im Neugeborenen-Screening wird der TSH-Wert durch eine kapilläre oder venöse Blutentnahme auf einer Trockenblutkarte bestimmt (siehe Punkt 2.3.2). Diese Werte bilden die Grundlage der Studie. Zum einen trennen sie die im Erstscreening aufgefallenen Kinder von denen, die durch das Raster durchgefallen sind und zum anderen sind sie für die Einordnung in die jeweilige Form der Schilddrüsenfunktionsstörung unerlässlich.

Tabelle 9 zeigt die Cut-Off-Werte der bayerischen Screening-Laboratorien für reifgeborene Kinder. Übersteigt der Screening-Wert eines Kindes diese Werte, so ist das Labor verpflichtet, den Einsender (in den meisten Fällen die Geburtsklinik des Kindes) zu informieren und eine zeitnahe Kontrolluntersuchung anzufordern.

Tabelle 9: Cut-Off-Werte TSH-Screening in Bayern

Labor	< 20mU/l	< 15mU/l	< 10mU/l
Becker, Olgemöller und Kollegen [134]	0-3 Tage	4-5 Tage	ab dem 6. Lebensstag
Synlab Weiden (Personal Communication)	0-1 Tage	2-5 Tage	ab dem 6. Lebensstag ¹⁰

Da diese Werte nur für reifgeborene Kinder gelten, orientiert sich die Studie an Daten aus einer nicht publizierten Literaturrecherche [71], um den frühgeborenen Kindern gerecht zu werden. Die Entwicklung der Daten wurden bereits in Punkt 2.2.3 dargestellt, die entsprechenden Cut-off-Werte sind in Tabelle 6-8 aufgeführt.

Für reifgeborene Kinder sind für die Konfirmationsdiagnostik fT4-Referenzwerte von 0,8-2,0 ng/dl (bzw. 11,0-32,0 pmol/l) veranschlagt.

3.3.3 Einflussnahme durch Medikamente und/oder Transfusionen

Eine Vielzahl von Medikamenten und Behandlungsmethoden beeinflussen die TSH-Ausschüttung und somit auch das Screening. Die Kinder der Studie weisen durch ihre Frühgeburtlichkeit häufig eine Vielzahl an Erkrankungen auf, die weitreichende Behandlungen nach sich ziehen können. Auf folgende Einflussfaktoren wurde bei der Interpretation der Screening-Ergebnisse besonders geachtet:

¹⁰ diese Werte beziehen sich auf die im Screening verwendete Trockenblutkarte

- Gabe von Dopamin, Dobutamin und Steroiden
- Transfusionen (Blut/Plasma)
- Kontrastmittel-Exposition
- Operationen und/oder jodhaltige Desinfektionsmittel
- Blutentnahme in EDTA-Röhrchen

Die entsprechenden Auswirkungen der einzelnen Behandlungsmethoden sind in Punkt 2.3.5 aufgeführt. Bei der Auswertung wurde besonders darauf geachtet, ob die entsprechende Maßnahme vor oder nach dem ersten Screening stattfand. Eine genaue zeitliche Einordnung ist notwendig, um einen entsprechenden Einfluss auf den Wert ermitteln zu können.

3.3.4 Anamnese der Mutter

Für die Interpretation des NGS ist ebenfalls relevant, ob bei der Mutter eine Schilddrüsenerkrankung wie der Hashimoto-Thyreoiditis oder dem Morbus Basedow vorliegt und diese eine thyreostatische oder hormonelle Therapie erhält. Die entsprechenden Auswirkungen wurden im allgemeinen Teil unter Punkt 2.3.5 ausgeführt.

3.3.5 Auslassversuch und Differenzierung zwischen permanenter und transienter Hypothyreose

Der Auslassversuch stellt ein wichtiges Kriterium für die endgültige Diagnose einer persistierenden kongenitalen Hypothyreose dar. Der Auslassversuch für Kinder mit angeborener Schilddrüsenstörung ist für das Alter von 2-3 Jahren vorgesehen, um die Diagnose einer persistierenden angeborenen Hypothyreose zu sichern. Die Durchführungsbestimmungen sind in Punkt 2.2.2 aufgeführt. Diese Informationen konnten aus Arztbriefen und den Elternfragebögen entnommen werden.

3.4 Einordnung in die verschiedenen Arten der Hypothyreose

Nachdem die Kinder (nach bereits erläuterten Gesichtspunkten) eingehend untersucht wurden, wurde eine endgültige Diagnose gestellt. Dabei wurde folgende Einteilung in unterschiedliche Schilddrüsenfunktionsstörungen vollzogen:

- Kongenitale persistierende Hypothyreose (CH)
- Transiente Hypothyreose (TH)
- Hyperthyreotropinämie
- Diagnose unklar

Diese Einteilung in verschiedene Formen der Schilddrüsenfunktionsstörung ist vor allem für den weiteren Krankheitsverlauf und die resultierenden Therapieempfehlungen für die betroffenen Kinder bedeutsam. Daneben ermöglicht die Klassifizierung eine erste Übersicht über die Prävalenzen der verschiedenen Störungsbilder bei frühgeborenen Kindern.

3.4.1 Kongenitale persistierende Hypothyreose

Eine kongenitale persistierende Hypothyreose wurde in dieser Studie bei Kindern angenommen, die einen erhöhten TSH-Wert und zusätzlich einen erniedrigten fT4-Wert aufzeigten und bei denen sich die Erkrankung im Verlauf bestätigte¹¹. Die Normwerte orientieren sich an den Vorschlägen von Röschinger et al. und sind unter Punkt 2.2.3 zu finden.

Eine Bildgebung zur Bestätigung des Vorhandenseins von Schilddrüsengewebe oder eine molekulargenetische Untersuchung, wie auch eine Bestimmung von Thyreoglobulin kann die Diagnostik unterstützen. Zusätzlich sollte im dritten Lebensjahr der Auslassversuch stattfinden. Fällt dieser positiv aus oder hat das Kind eine euthyreote Stoffwechsellage unter altersgemäß angepasster L-Thyroxin-Therapie, so wird bei diesem Kind von einer persistierenden Schilddrüsenunterfunktion gesprochen.

Falls das Kind in der ersten Screening-Untersuchung nicht auffällig war, war es notwendig, nach Gründen dafür zu suchen. Beispielsweise wurde untersucht, ob Medikamente, die die TSH-Ausschüttung unterdrücken, gegeben wurden oder ob sich das Kind durch eine extreme Unreife auszeichnete.

3.4.2 Transiente Hypothyreose

Bei der Diagnostik einer transienten Hypothyreose wird von den gleichen Normwerten für TSH und bei den peripheren Schilddrüsenwerte ausgegangen, die bereits für die Diagnostik der persistierenden CH beschrieben wurden (siehe Tabelle 6-8). Wie bei der persistierenden Hypothyreose ist auch bei der transienten Form, eine Erhöhung des TSH-Wertes und zusätzlich ein erniedrigter fT4-Wert Diagnosekriterium. Unterschieden werden diese beiden Formen erst im Verlauf der Erkrankung. Von einer transienten Hypothyreose wird gesprochen,

¹¹ z.B. durch einen positiven Auslassversuch oder eine Dosiserhöhung von L-Thyroxin

wenn nach mindestens vier Wochen Therapiepause eine euthyreote Stoffwechsellaage vorliegt und das Kind daraufhin nichtmehr behandelt werden muss. Für diese Überprüfung ist ein Auslassversuch unabdingbar (Durchführungsbestimmungen siehe Punkt 2.2.2). Kann bei einem Kind eine transiente Hypothyreose diagnostiziert werden, so wurde versucht, eine Ursache dafür zu identifizieren. Die Risikofaktoren für die Entwicklung einer transienten Hypothyreose wurden bereits unter Punkt 2.2.3 und 2.3.5 erläutert.

Auch hierbei wurde bei einem unauffälligem Erstscreening nach Gründen für die veränderte Schilddrüsenfunktion gesucht und insbesondere auf Jodexzesse in der frühen postnatalen Phase (z.B. im Rahmen von Desinfektionsmitteln) geachtet.

3.4.3 Hyperthyreotropinämie

Von einer Hyperthyreotropinämie spricht man, wenn eine alleinige Erhöhung des TSH-Wertes vorliegt, wobei sich die peripheren Schilddrüsenhormone ausschließlich im Normbereich befinden und auch im weiteren Verlauf nicht erniedrigt sind. Eine Hyperthyreotropinämie kann Ausdruck einer Adaptionstörung oder einer Unreife des hypothalamisch-hypophysären-Regelkreises sein. Auch diese Form der Schilddrüsenfunktionsstörung kann persistierend oder nur zeitlich begrenzt auftreten. Eine Beobachtung im weiteren Verlauf wird angeraten. Eine eindeutige Empfehlung zur medikamentösen Therapie kann zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht gegeben werden und ist Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Diskussionen (siehe Punkt 2.2.1). Ob die betroffenen Kinder tatsächlich von einer frühen Detektion im Screening profitieren, kann somit noch nicht beantwortet werden.

3.4.4 Diagnose unklar

Sollte aufgrund fehlender Einwilligungen der Eltern, einem frühen Versterben des Kindes oder aus anderen Gründen nicht genügend Daten für eine endgültige Diagnosestellung vorhanden sein, so bleiben die Kinder in der Kategorie „Diagnose unklar“.

3.5 Statistische Auswertung

Für die Auswertung der Daten wurde das Programm PASW SPSS Statistics 18 von IBM für Windows 7 und das Programm Access von Microsoft Office 2013 verwendet.

Bei der Berechnung der Prävalenzen für die verschiedenen Formen der kongenitalen Hypothyreosen wurde jeweils das 95%-Konfidenzintervall pro 10.000 Kinder berechnet, um die Güte des Schätzers darzustellen. Ebenso wurde mit den einzelnen Kategorien der Hypothyreose bei den frühgeborenen Kindern sowie der Grundgesamtheit verfahren, um am

Ende der Arbeit die Prävalenzen der Frühgeborenen mit der Grundgesamtheit der auf Hypothyreose gescreenten Kinder in Bayern vergleichen zu können [135].

Zur Beurteilung der statistischen Signifikanz wurden überprüft, ob sich die jeweiligen Konfidenzintervalle überschneiden [135].

Als Signifikanzniveau wurde $\alpha \leq 0,05$ gewählt.

Die weiteren Daten wurden aufgrund geringer Fallzahlen sowie Menge und Komplexität der Variablen rein deskriptiv beschrieben und ausgewertet. Um die Diagnose abschließend zu validieren, wurden die Daten von jedem Kind genau untersucht und alle Parameter (siehe Punkt 3.3 und 3.4) in die abschließende Entscheidung für eine Diagnose miteinbezogen.

Bei der Beschreibung der Werte für die jeweiligen Diagnosen, wurde für den TSH-Wert und den fT4-Wert zusätzlich der Mittelwert, sowie Minimum und Maximum berechnet und mit angegeben.

4 ERGEBNISSE

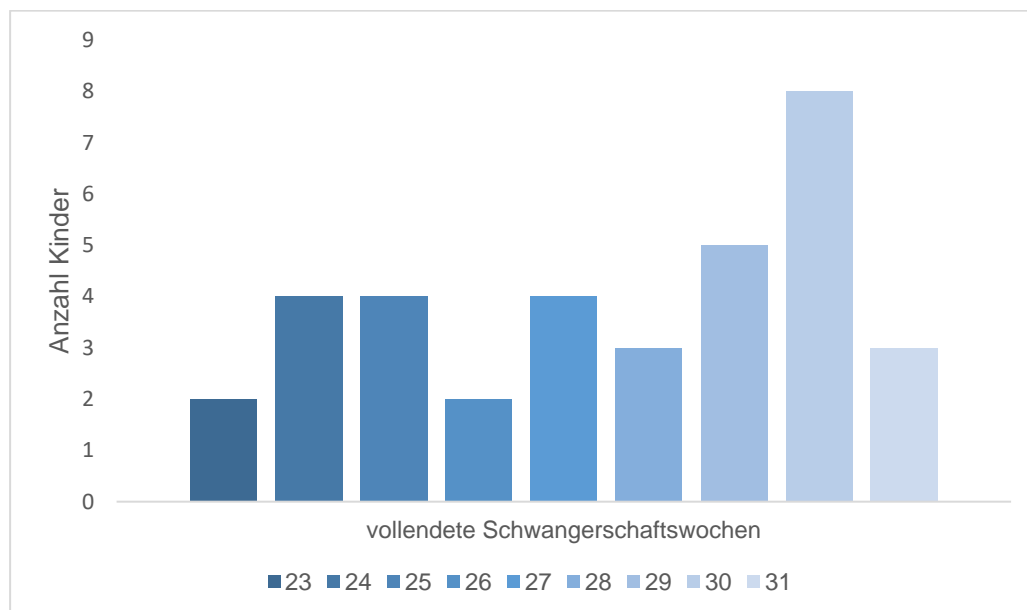
In Bayern wurden 1.653.607 Kinder zwischen den Jahren 1999 und 2013 im Neugeborenen-Screening auf Hypothyreose und andere Stoffwechselerkrankungen untersucht. Darunter befanden sich 19036 Kinder (1,15%), die vor der Vollendung von 32 Schwangerschaftswochen (max. 31+6 SSW) auf die Welt gekommen sind. Von diesen Kindern zeigten 43 Kinder postnatal Auffälligkeiten in ihrer Schilddrüsenfunktion. Nach Ausschluss von Kindern mit Chromosomenaberrationen und multiplen Fehlbildungen beinhaltet diese Studie 35 Kinder mit postnatalen Auffälligkeiten in ihrer Schilddrüsenfunktion, deren Daten analysiert wurden.

4.1 Beschreibung der Ergebnisse mittels deskriptiver Statistik

Nach Beachtung aller Ein- und Ausschlusskriterien wurden für die Studie die Daten von 35 Kindern untersucht und analysiert ($N=35$), bei denen in der postnatalen Periode auffällige TSH-Werte gemessen wurden. Darunter befanden sich 20 Jungen (57,1%) und 15 Mädchen (42,9%). Alle Kinder wurden zwischen 23 und 31 vollendeten Schwangerschaftswochen geboren (bis max. 31+6 SSW). Mehr als ein Drittel der Kinder (37,1%) wurde zwischen 29 und 30 vollendeten Schwangerschaftswochen geboren. Die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer betrug 28 Wochen.

Die Aufteilung der Kinder auf die Schwangerschaftswochen zeigt Abbildung 4.

Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Schwangerschaftswochen



Die Diagnose einer persistierenden kongenitalen Hypothyreose wurde retrospektiv in neun Fällen gestellt, in sechs Fällen wurde eine transiente Form diagnostiziert. Bei 16 Kindern wurde eine Hyperthyreotropinämie festgestellt und bei vier Kindern blieb die Diagnose unklar, wobei in drei Fällen die Differentialdiagnose einer transienten Hypothyreose offenblieb (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5: Verteilung der einzelnen Diagnosen (N=35)

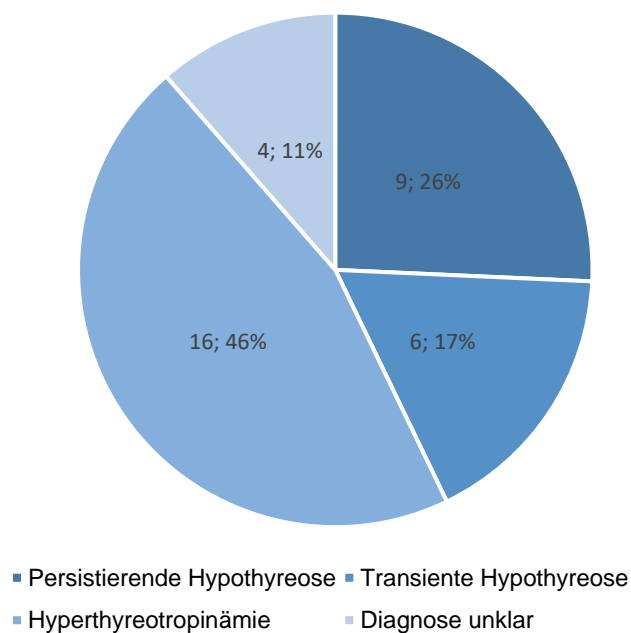


Tabelle 10 zeigt die Geschlechterverteilung zugeordnet zu den verschiedenen Erkrankungen der Kinder.

Tabelle 10: Geschlechterverteilung Enddiagnose

Enddiagnose	Geschlecht		Gesamt
	männlich	weiblich	
persistierende kongenitale Hypothyreose	5	4	9
transiente Hypothyreose	4	2	6
Hyperthyreotropinämie	10	6	16
keine Diagnose möglich	1	3	4
Gesamt	20	15	35

Die folgende Tabelle (Tabelle 11) ordnet die unterschiedlichen Erkrankungen dem Geburtszeitpunkt zu.

Tabelle 11: Verteilung der Enddiagnosen auf Schwangerschaftsdauer

		Enddiagnose				Gesamt
		Persistierende CH	Transiente H.	Hyperthyreotropin-ämie	Diagnose unklar	
SSW vollendet	23	0	0	0	2	2
	24	0	2	2	0	4
	25	2	0	1	1	4
	26	1	0	0	1	2
	27	0	0	4	0	4
	28	0	2	1	0	3
	29	3	0	2	0	5
	30	2	2	4	0	8
	31	1	0	2	0	3
Gesamt		9	6	16	4	35

Ein Auslassversuch zur Diagnosesicherung, wie er in den Leitlinien empfohlen wird, wurde bei zwölf Kindern, meist im veranschlagten Zeitraum nach zwei Jahren, durchgeführt.

Die Verteilung der Durchführung eines Auslassversuches in Abhängigkeit der Enddiagnose ist in Tabelle 12 zu finden:

Tabelle 12: Durchführung eines Auslassversuchs in Abhängigkeit der Enddiagnose

		Auslassversuch			Gesamt
		ja	nein	k.A.	
Enddiagnose	persistierende kongenitale Hypothyreose	1	7	1	9
	transiente Hypothyreose	5	1	0	6
	Hyperthyreotropinämie	5	4	7	16
	keine Diagnose möglich	1	1	2	4
Gesamt		12	13	10	35

Unter den 35 Kindern befanden sich 14 Kinder (40 %), die als Zwillings- oder Mehrlingskind auf die Welt gekommen sind. Sechs der Kinder sind als eineiige Zwillinge geboren (monozygot) (42,9%). Tabelle 13 veranschaulicht die Verteilung der Mehrlingskinder innerhalb der Diagnosen. Zwei Kinder, die als Mehrlingskinder auf die Welt gekommen sind und an einer persistierenden Hypothyreose erkrankt waren, sind im Erstscreening bereits aufgefallen. Bei diesen beiden Kindern gab es keine Angabe, ob es sich evtl. um monozygote Kinder gehandelt hat, daher wird von dizygoten Schwangerschaften ausgegangen. Ein Kind, das als monozygotes Mehrlingskind auf die Welt gekommen ist (Kind Pers. 4) ist im ersten Screening nicht aufgefallen und wurde erst im Alter von 39 SSW entdeckt. Beide Mehrlingskinder (monozygot), die als transiente Hypothyreose eingestuft wurden, sind erst in der ersten Screening-Kontrolle im Alter von 32+0 und 32+5 SSW mit erhöhten TSH-Werten aufgefallen (siehe Tabelle 14).

Tabelle 13: Anzahl der (monozygoten) Mehrlingskinder

	Enddiagnose				Gesamt
	Persistierende CH	Transiente H.	Hyperthyreotropin-ämie	Diagnose unklar	
Mehrlingskinder	3	2	8	1	14
davon monozygot	1	2	3	0	6

Tabelle 14: Überblick über Mehrlingskinder mit (un-)auffälligem Erstscreening

	Erstscreening unauffällig		Gesamt
	nein	ja	
Mehrlingskinder	2	3	5
davon monozygot	0	3	3

Im initialen Neugeborenen-Screening fielen 30 Kinder (85,7 %) durch einen niedrigen bzw. normalen TSH-Wert nicht auf. Fünf Kinder (14,3 %) hatten zum Zeitpunkt des Screenings bereits einen erhöhten TSH-Wert und wurden umgehend behandelt. Hier wurde die Diagnose einer persistierenden Hypothyreose gestellt. Sie hatten eine Schwangerschaftsdauer von 29 bis 31 vollendeten Schwangerschaftswochen. Die vier Kinder (11,4 %), die zwar im Erstscreening nicht auffällig waren, aber trotzdem an einer persistierenden Hypothyreose erkrankt sind, kamen zwischen 25 und 29 vollendeten Schwangerschaftswochen auf die Welt. Bei zwei von ihnen konnte ein Grund für den falsch erniedrigten TSH-Wert im Erstscreening ausfindig gemacht werden¹². Bei den beiden anderen Kindern blieb unklar, warum ihre Hypothyreose nicht im Erstscreening direkt nach der Geburt entdeckt wurde.

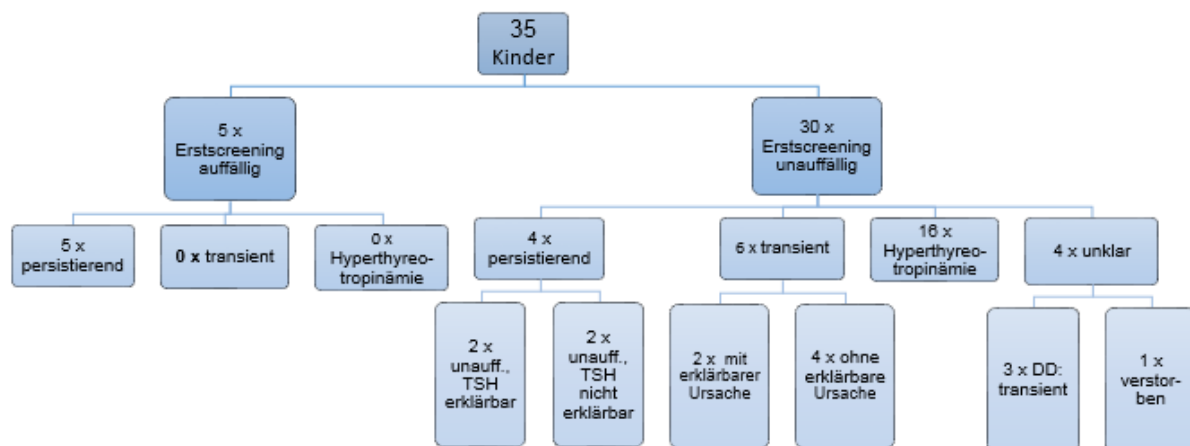
Alle anderen Kinder wiesen zum Zeitpunkt des ersten Screenings unauffällige TSH-Werte auf.

Im Laufe der ersten Wochen und Monate entwickelten sechs Kinder (17,1 %) eine transiente Hypothyreose. Bei zwei Kindern konnte eine Ursache dafür ausfindig gemacht werden.

Abbildung 6 gibt einen Gesamtüberblick über die Verteilung der einzelnen Diagnosen und den Zeitpunkt bzw. den Screening-Durchgang, zu dem diese entdeckt wurden.

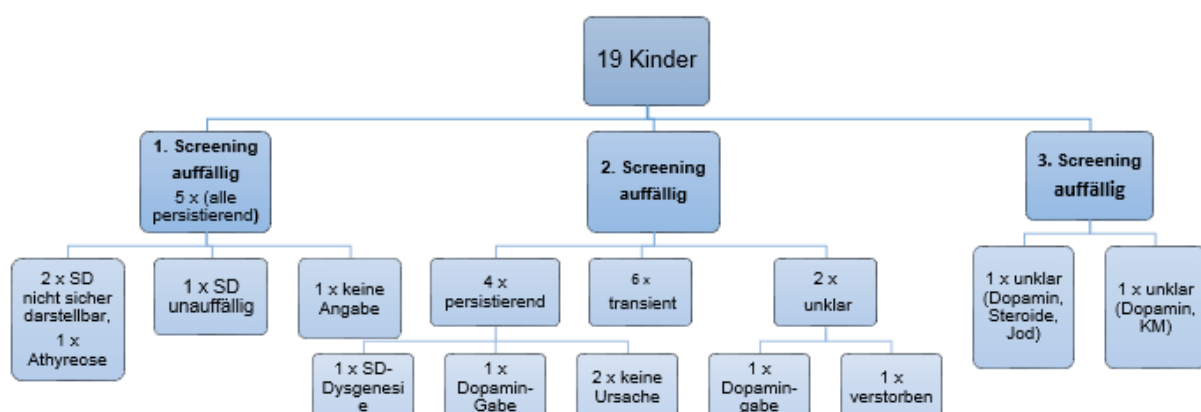
¹² Kind Pers. 4: eineiiges Zwillingskind, Kind Pers. 8: Dopamintherapie

Abbildung 6: Übersicht über die Verteilung und Auftreten der einzelnen Diagnosen



Einen genaueren Einblick über die Verteilung gibt Abbildung 7, da an dieser Stelle die Screening-Kontrolle nochmals unterteilt wurde. Eine genaue Zeitangabe ist an dieser Stelle nicht möglich, da die Screening-Kontrollen zu unterschiedlichen Zeitpunkten bei den einzelnen Kindern durchgeführt wurden. Da für die Studie die Kinder mit einer Hyperthyreotropinämie weniger Relevanz haben und da die Frage, ob sie überhaupt von einer frühen Diagnosestellung mit Einleitung einer Therapie profitieren aktuell nicht hinreichend beantwortet werden kann, werden sie bei diesem Teil der Untersuchung ausgeschlossen. Die Fallzahl ($N=19$) setzt sich daher aus den Kindern mit persistierender CH, mit transientser H. und den Kindern, die nicht eindeutig bestimmt werden konnten zusammen.

Abbildung 7: Übersicht über Diagnostik der erkrankten Kinder (persistierend, transient und unklar) zu den jeweiligen Screening-Zeitpunkten



4.2 Betrachtung der verschiedenen Diagnosen und Vertiefung ausgewählter Einzelfälle

Die jeweiligen Diagnosen sind von vielen Einzelfaktoren abhängig, eine genaue Analyse sowohl der Laborwerte als auch der gesamten Krankengeschichte war für die Einschätzung notwendig. Dieser Punkt liefert die einzelnen Diagnosen der Kinder mit den dazugehörigen Laborparametern. Ausgewählte Einzelfälle werden an dieser Stelle vertieft dargestellt.

4.2.1 Merkmale der Kinder mit persistierender Hypothyreose

Unter den neun Kindern mit einer persistierenden kongenitalen Hypothyreose befanden sich fünf Jungen und vier Mädchen. Alle Kinder wurden zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch mit L-Thyroxin behandelt.

Nachfolgend werden die Kinder mit auffälligem Screening-Befund und diejenigen Kinder, die durch das Screening nicht aufgefallen sind, gesondert betrachtet.

4.2.1.1 Kinder mit auffälligem Erstscreening

Bei der Gruppe der Kinder, die bereits im ersten Screening durch einen erhöhten TSH-Wert identifiziert wurden ($N=5$), fielen drei von ihnen auch in der Sonographie der Schilddrüse auf. So war die Schilddrüse bei drei Kindern nicht sicher darstellbar (V.a. Athyreose bzw. SD-Ektopie). Bei den restlichen Kindern war der Befund der Sonographie der Schilddrüse unauffällig oder es gab diesbezüglich keine Angaben.

Verbindendes Element dieser Gruppe ist, dass die Kinder frühestens nach 29 vollendeten Schwangerschaftswochen auf die Welt gekommen sind. Alle Kinder wurden eutroph (Geburtsgewicht zwischen 10. und 90. Perzentile) geboren. Die TSH-Werte im Screening (MEAN: 221,88 mU/l) waren bereits deutlich erhöht und stiegen bis zur Konfirmationsdiagnostik nochmals an (MEAN: 503,99 mU/l).

Tabelle 15 gibt eine Übersicht über die Laborwerte der Kinder, die im Erstscreening aufgefallen sind.

Tabelle 15: Laborwerte der Kinder mit persistierender Hypothyreose und auffälligem Erstscreening

		Screening		Konfirmationsdiagnostik		Besonderheit
	SSW	Geburts- gewicht	TSH in mU/l	Alter in Tagen	TSH in mU/l	fT4 in ng/dl
Pers. 1	31	1780 g	70,6	11		0,91
Pers. 2	30	1450 g	61,8		459	SD nicht sicher darstellbar
Pers. 3	30	1550 g	532,0	4	1365	0,13 V.a. Athyreose
Pers. 5	29	1600 g	323	7	>100	0,12 SD nicht sicher darstellbar
Pers. 6	29	1300 g	122	4	91,97	1
MEAN			221,88		503,99	0,54
Range			470,20		1273,03	0,88

4.2.1.2 Kinder mit unauffälligem Erstscreening

Im ersten Screening nach der Geburt zeigten vier Kinder unauffällige Werte und leiden trotzdem an einer persistierenden kongenitalen Hypothyreose. Sie wurden nach 25 bis 29 vollendeten Schwangerschaftswochen geboren. Nur bei zwei der Kinder fand man einen auffälligen Sonographiebefund der Schilddrüse, der einmal mit einer Schilddrüsendysgenese (Kind Pers. 4) und einmal mit einer Schilddrüsenhypoplasie vereinbar ist (Kind Pers. 9). Die weiteren Befunde waren unauffällig.

Nicht bei allen Kindern konnte ein Grund für den fehlenden TSH-Anstieg im Neugeborenen-Screening identifiziert werden. Bei Kind Pers. 4 mit auffälligem Sonographie-Befund handelt es sich um ein eineiiges Zwillingsskind. Bei Kind Pers. 8 wurde nach der Geburt eine Therapie mit Dopamin über drei Tage durchgeführt, was als Erklärung für den verzögerten TSH-Anstieg herangezogen werden kann. Bei Kind Pers. 9 lieferte eine Sonographie der Schilddrüse den Nachweis einer Schilddrüsenhypoplasie. Außerdem zeichnete sich das Kind zum Zeitpunkt der Geburt durch eine extreme Unreife aus. Bisher konnten keine weiteren Gründe festgestellt werden, warum das Screening falsch-negativ ausfiel. Im Alter von zwei Jahren wurde bei dem Kind leitliniengerecht ein Auslassversuch durchgeführt. Dieser fiel positiv aus und bestätigte somit das Vorliegen einer persistierenden Hypothyreose. Die Schilddrüsenfunktion des Kindes ist mittlerweile gut eingestellt und das Kind weist eine normale psychomotorische Entwicklung auf. Kind Pers. 7 liefert ebenfalls keinen Hinweis darauf, warum die Erkrankung nicht direkt entdeckt werden konnte. Aus der Anamnese geht hervor, dass die Mutter des Kindes an einer Autoimmunthyreoiditis erkrankt ist, jedoch konnten im Blut des Kindes keine Antikörper

nachgewiesen werden. Ein Auslassversuch wurde bisher nicht durchgeführt, das Kind ist jedoch in endokrinologischer Behandlung und wird unter Aufsicht weiterhin mit L-Thyroxin behandelt. Nach dem Stand der aktuell vorhandenen Daten ist das Kind als „persistierend“ einzuordnen, ein Auslassversuch als nächster diagnostischer Schritt wird empfohlen.

Kind Pers. 8 wurde mit einem Geburtsgewicht von 460g nach 25 vollendeten Schwangerschaftswochen als SGA geboren.

Die TSH-Werte in der Konfirmationsdiagnostik sind mit einem Mittelwert von 318,18 mU/l deutlich erhöht. Tabelle 16 soll eine Übersicht über die Laborwerte und Eigenschaften der Kinder, die im Erstscreening nicht aufgefallen sind, geben.

Tabelle 16: Laborwerte und Besonderheiten der im Screening unauffälligen Kinder mit persistierender Hypothyreose

		Screening		Konfirmationsdiagnostik			Besonderheit
	SSW	Geburts- gewicht	TSH in mU/l	Alter in Tagen	TSH in mU/l	fT4 in ng/dl	
Pers. 4	29	1115 g	< 10	68	>100	0,12	V.a. Dysgenesie
Pers. 7	26	860 g	< 10	54	264	0,41	
Pers. 8	25	460 g (SGA)	< 10	22	280		Dopamintherapie
Pers. 9	25	620 g	< 10	60	628,7	0,1	Hypoplastische SD
MEAN					318,18	0,21	
Range					528,70	0,31	

Alle Kinder mit persistierender CH konnten in der ersten Kontrolle des Screenings als erkrankt erkannt werden. Allerdings sind nicht alle Kinder fristgerecht kontrolliert worden. Kind Pers. 8 wurde nach zwei Wochen (28+2 SSW) kontrolliert und wies in dieser Messung erhöhte TSH-Werte auf. Die Kinder Pers. 4, Pers. 7 und Pers. 9 wurden erst später kontrolliert (nach 39 SSW, nach 34+4 SSW und nach 33 SSW). Alle drei Kinder zeigten aber zu diesem Zeitpunkt erhöhte Werte.

4.2.2 Merkmale der Kinder mit transienter Hypothyreose

Sechs Kinder der Studie wurden nach Beachtung aller beschriebenen Kriterien (siehe Punkt 3.4.2) in die Kategorie der transienten Hypothyreose eingeordnet. Nach Abschluss der

Datenerhebung wurden zwei Kinder weiterhin behandelt, allerdings mit einer sehr niedrigen Dosierung¹³. Eine Sonographie der Schilddrüse wurde bei zwei Kindern durchgeführt, ergab aber jeweils keinen pathologischen Befund.

Diese Gruppe verbindet, dass sie in der ersten Screening-Untersuchung keine Abweichungen des TSH-Wertes zeigten und der Wert bei allen unterhalb von 10 mU/l lag. Alle Kinder mit transienter Hypothyreose zeigten in der ersten Screening-Kontrolle erhöhte TSH-Werte. Diese wurde bei allen Kindern zwischen 27 und 32 korrigierten SSW durchgeführt, mit Ausnahme des Kindes Trans. 15, bei dem eine erste Screening-Kontrolle erst im Alter von 33+3 SSW stattfand.

Die TSH-Erhöhung bzw. die Entwicklung einer transienten Hypothyreose im Verlauf ließ sich lediglich bei drei Kindern¹⁴ aufklären, die nachweislich einer Jodexposition oder Kontrastmittelgaben ausgesetzt waren. Bei der Mutter des Kindes Trans. 11 geht aus der Anamnese eine Hashimoto-Thyreoiditis hervor, jedoch konnten beim Kind keine entsprechenden Antikörper nachgewiesen werden, die als Ursache einer transienten Hypothyreose gelten könnten. Kind Trans. 12 leidet an einer Nierenfehlbildung und war postnatal mehrere Tage anurisch. Ob dies der Grund für die Entwicklung einer transienten Hypothyreose ist, kann in dieser Studie nicht abschließend geklärt werden, bietet aber weiteren Diskussionsstoff. Für ein Kind (Trans. 14) konnte keine Erklärung für den erhöhten TSH-Wert und/oder den erniedrigten fT4-Wert gefunden werden.

Bei fünf der sechs Kinder mit der Enddiagnose transienten Hypothyreose wurde ein Auslassversuch durchgeführt und die Behandlung wurde bei vier Kindern daraufhin beendet. Bei Kind Trans. 10 wurde ein Auslassversuch im Alter von 14 Monaten durchgeführt. Allerdings wird das Kind im Alter von 4,5 Jahren wieder mit 25 µg L-Thyroxin/Tag behandelt, da vier Monate nach Absetzen der Therapie der TSH-Wert wieder auf 10 mU/l anstieg. Da das Ergebnis des Auslassversuches nicht zu einer persistierenden Hypothyreose passt und die L-Thyroxin-Dosierung bezogen auf Alter und Gewicht des Kindes sehr niedrig ist, wurde die Hypothyreose dieses Kindes vor allem auch in Anbetracht der postnatalen Jodexposition als transient eingestuft. Weitere Daten über diesen Fall konnten nicht erfasst werden.

Die Werte für TSH in der Konfirmationsdiagnostik (MEAN: 260,55 mU/l) waren ebenfalls deutlich erhöht, vergleichbar mit den Kindern mit einer persistierenden CH. Nur bei zwei Kindern fanden sich TSH-Konzentrationen < 50 mU/l¹⁵. In Tabelle 17 sind eine Übersicht der Laborwerte und Besonderheiten der Kinder mit transienter Hypothyreose dargestellt.

¹³ Kind Trans. 10: 25µg im Alter von 4 Jahren, Kind Trans. 13: k.A.

¹⁴ Kind Trans. 10, 13 und 15

¹⁵ Kind Trans. 12 und 15

Alle Kinder mit transienter Hypothyreose kamen mit einem Geburtsgewicht oberhalb der 10. Perzentile (eutroph) auf die Welt.

Tabelle 17: Laborwerte und Besonderheiten der Kinder mit transienter Hypothyreose

		Screening		Konfirmationsdiagnostik			Besonderheit
	SSW	Geburts- gewicht	TSH in mU/l	Alter in Tagen	TSH in mU/l	fT4 in ng/dl	
Trans. 10	30	1640 g	<10	17	210	0,22	Jodexposition
Trans. 11	30	1730 g	<10	22	63,9	<0,30	Mutter: Hashimoto- Thyreoiditis
Trans. 12	28	870 g	<10	28	19,4	0,4	Nieren-Fehlbildung
Trans. 13	28	1170 g	<10	34	233	0,5	Jodexposition
Trans. 14	24	760 g	<10	30	1004		
Trans. 15	24	670 g	1	36	32,97	0,42	Kontrastmittel- exposition
MEAN					260,55	0,37	
Range					984,60	0,28	

4.2.3 Merkmale der Kinder mit Hyperthyreotropinämie

Bei 16 Kindern der Studie wurde abschließend die Diagnose eine Hyperthyreotropinämie gestellt. Der Zeitpunkt der Geburt der Kinder lag dabei verteilt zwischen 24 und 31 vollendeten Schwangerschaftswochen. Die Kinder wiesen alle einen unauffälligen TSH-Wert im ersten Screening auf. Neun Kinder werden aktuell noch behandelt. Sie erhalten eine tägliche Dosis zwischen 12,5 µg und 75 µg L-Thyroxin. Diese Behandlung wurde bei normwertigen¹⁶ Konzentrationen für fT4 begonnen, sodass die Kriterien für eine persistierende Form der kongenitalen Hypothyreose nicht erfüllt sind.

Auffallend bei den Kindern mit Hyperthyreotropinämie ist die hohe Zahl an Zwillingsgeburten. Mehr als ein Drittel aller Kinder (N=6) wurde als Zwillingskind geboren, drei davon eineiig. Bei zwei Geschwisterpaaren wurde vor der Geburt ein fetto-fetales-Transfusionsyndrom festgestellt. Ob die hohe Anzahl an Zwillingskindern mit Hyperthyreotropinämie der Tatsache geschuldet ist, dass Zwillingskinder ein höheres Risiko für eine Frühgeburt haben, oder ob ein

¹⁶ nach den Werten von Röschinger et al.

kausaler Zusammenhang besteht, ist nicht Teil dieser Studie und kann zum aktuellen Zeitpunkt mit den vorliegenden Daten nicht beantwortet werden.

Sechs der 16 Kinder mit Hyperthyreotropinämie wurden hypotroph mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile geboren.

Fünf Kinder wurden kurz nach der Geburt im Rahmen von Anwendungen mit Desinfektionsmittel (z.B. bei ZVK-Anlage) jodexponiert.

Bei Hyp. 30 liegen Informationen zum heutigen Gesundheits- und Entwicklungszustand vor. Das Kind wurde¹⁷ im Alter von zehn Jahren bei einer Größe von 1,32m und einem Gewicht von 37 kg (Body-Mass-Index: 21,20) mit einer Dosis von 75 µg pro Tag behandelt. Diese Dosierung stellt für dieses Kind im Falle einer persistierenden Hypothyreose eine angemessene Dosis dar. Mit seinem BMI befindet sich das Kind oberhalb der 90. Perzentile und erfüllt somit die Kriterien der kindlichen Adipositas [136]. Zusätzlich beschreiben die Eltern eine Form der Aufmerksamkeitsdefizit-Störung mit Hyperaktivitätskomponente (ADHS). Nach eingehender Analyse der Screening-Daten sowie der Verlaufsp Parameter, besteht der Verdacht, es könne sich um eine erworbene und nicht um eine angeborene Hypothyreose handeln. Zum Zeitpunkt des Screenings und der Konfirmationsdiagnostik erfüllten die Werte des Kindes die Kriterien einer Hyperthyreotropinämie (TSH: 26,52 mU/l und fT4: 1,0 ng/dl) und nicht die einer CH.

Die TSH-Werte sind bei fast allen Kindern nur moderat erhöht. Lediglich zwei Kinder wiesen Werte über 50 mU/l¹⁸ auf. Der Mittelwert der TSH-Konzentrationen liegt bei 26,10 mU/l. Die fT4-Werte sind definitionsgemäß in der Norm nach den oben beschriebenen Werten von Röschinger et al. an denen sich diese Studie orientiert hat (siehe Punkt 2.2.3, Tabelle 6-8). Tabelle 18 gibt eine Übersicht der wichtigsten Parameter von den Kindern mit Hyperthyreotropinämie.

¹⁷ Stand 2013

¹⁸ Kind Hyp. 17 und 22

Tabelle 18: Laborwerte und Besonderheiten der Kinder mit Hyperthyreotropinämie

		Screening		Konfirmationsdiagnostik			Mehrling	Besonderheiten
	SSW	Geburts- gewicht	TSH in mU/l	Alter in Tagen	TSH in mU/l	fT4 in ng/dl		
Hyp. 16	31	1138 g (SGA)	<10	56	23,5	1,51	ja (monoz.)	FFTS
Hyp. 17	31	850 g (SGA)	o.B.	15	81,14	1,13	nein	Jodexposition
Hyp. 18	30	1160 g	o.B.	46	23,03	1,16	ja	
Hyp. 19	30	990 g (SGA)	<10	29	22,5	1,1	ja (monoz.)	
Hyp. 20	30	810 g (SGA)	<10	31	14,8	1,9	nein	
Hyp. 21	29	1230 g	9,54	24	19,62	1,05	ja	
Hyp. 22	29	1095 g	<10	40	51,22	1,02	ja (monoz.)	FFTS
Hyp. 23	28	841 g	<10	46	28,68	0,61 ¹⁹	nein	Jodexposition
Hyp. 24	27	980 g	<10	18			nein	
Hyp. 25	27	570 g (SGA)	<10	35	10,69	1,01	nein	Jodexposition
Hyp. 26	27	850 g	o.B.	90	12,01	1,17	ja	
Hyp. 27	25	620 g	3,06	66	28,73	0,91	nein	Jodexposition
Hyp. 28	24	410 g (SGA)	o.B.	17	43,9	1,1	nein	Jodexposition
Hyp. 29	24	720 g	o.B.	23	6,68	0,58 ¹⁹	ja	
Hyp. 30	30	1495 g	<10	28	26,52	1,0	k.A.	DD: erworbene Hypothyreose
Hyp. 31	27	805 g	14,60				k.A.	Dopamin, Transfusionen
MEAN					26,10	1,09		
Range					74,46	1,32		

¹⁹ Diese Werte erscheinen auf den ersten Blick sehr niedrig und demnach eher der Kategorie persistierende/transiente Hypothyreose einzuordnen. Nach eingehender Analyse der Daten sind diese fT4-Konzentrationen jedoch als normwertig anzusehen (Cut-off für Kinder < 30 SSW nach dem 20. Lebenstag bei 0,47 ng/dl, siehe Tabelle 8 in Punkt 2.2.3) und somit handelt es sich bei den Kindern Hyp. 23 und Hyp. 29 um eine Hyperthyreotropinämie.

4.2.4 Beschreibung der „unklaren Fälle“

In vier Fällen liegen unvollständige Datensätze vor. Bei diesen Kindern endet die Information mit dem Abschluss der Konfirmationsdiagnostik. Da für die endgültige Diagnosefindung die Kenntnis über den Verlauf der Erkrankung von essentieller Bedeutung ist, konnte bei diesen vier Kindern keine zuverlässige Einteilung gemacht werden. Gemäß den Einschlusskriterien gelten sie als Teil der Untersuchung und werden an dieser Stelle dargestellt.

Die Gruppe zeichnet sich durch extreme Unreife aus (23-26 SSW, Geburtsgewicht < 1000g). Alle Kinder wiesen im Neugeborenen-Screening TSH-Werte unterhalb von 10 mU/l auf.

Aktuell befinden sich alle Kinder in Behandlung, mit Ausnahme des verstorbenen Kindes (Kind „unklar 35“). Die tägliche L-Thyroxin Dosis beträgt dabei zwischen 20 µg und 25 µg.

Verbindendes Element der Fälle „unklar 32-34“ ist die extreme postnatale Unreife und die komplizierte postnatale Periode mit verschiedenen Adaptionsstörungen und Komplikationen, wie z.B. eine Neugeborenen-Sepsis, eine Niereninsuffizienz oder eine Omphalozele. Somit wurde ihnen eine Vielzahl von Medikamenten und Behandlungen verabreicht, wie beispielsweise Dopamin, Steroide und Transfusionen. Bei diesen Kindern wird die Differentialdiagnose einer transienten Hypothyreose angenommen, diese kann allerdings mangels Verlaufsinformationen nicht gesichert werden.

Kind „unklar 35“ ist im Alter von sieben Monaten verstorben. Nach den vorliegenden Daten könnte es sich sowohl um eine iatrogen induzierte transiente Hypothyreose handeln, die sich erst im Verlauf entwickelt hat, als auch um eine persistierende Form, die durch die Gabe von Bluttransfusionen nicht im ersten Screening entdeckt wurde. Die erste Kontrolle der Screening-Werte im Alter von 14 Tagen wurde bei dem Kind versäumt. Im Alter von 72 Tagen (korrigiertes Schwangerschaftsalter von 33 SSW) fiel es mit einem TSH-Wert von 137 mU/l auf. In der Konfirmationsdiagnostik vier Tage später zeigte es zudem einen deutlich erniedrigten fT4-Wert (0,4 ng/dl). Ob es sich bei dem Kind um eine transiente Hypothyreose handelt, die durch eine Operation des Herzens am sechsten Lebenstag (und der damit verbundenen Jodexposition) handelt oder ob das Kind von Geburt an einer persistierenden Hypothyreose litt, die durch die Gabe von Blutprodukten verschleiert wurde, lässt sich nicht abschließend nachvollziehen. Aus diesen Gründen wird auch dieses Kind als „Diagnose unklar“ eingestuft.

Die Höhe der TSH-Werte in der Konfirmationsdiagnostik (MEAN: 196,13 mU/l) gleicht sich eher an die Kinder mit persistierender und transienter Hypothyreose an, als an eine Hyperthyreotropinämie. Tabelle 19 zeigt eine Übersicht über die Laborwerte, Besonderheiten und mögliche Differentialdiagnosen der Kinder, bei denen keine eindeutige Diagnose gestellt werden konnte.

Kind „unklar 32“ wurde mit einem Geburtsgewicht von 518 g nach 26 SSW als SGA geboren, alle weiteren Kinder mit unklarer Diagnose wurden eutroph geboren.

Tabelle 19: Laborwerte und Besonderheiten der Kinder ohne eindeutige Diagnose

	Screening		Konfirmationsdiagnostik				End- therapie	Besonder- heiten	DD
unklar	SSW	Geburts- gewicht	TSH in mU/l	Alter in Tagen	TSH in mU/l	fT4 in ng/dl			
unklar 32	26	518 g (SGA)	<10	36	164	0,63	ja (25 µg)	Sepsis, Omphalo- zele	transient
unklar 33	25	720 g	o.B.	51	127,5	0,60	ja (25 µg)	Sepsis, Nieren- insuffizienz	transient
unklar 34	23	570 g	<10	20	336	0,4	ja (20 µg)	Dopamin, Herz- Operation	transient
unklar 35	23	560 g	<10	76	157	0,4	ja (bis zum Tod)	verstorben	transient/ pers. falsch negativ
MEAN					196,13	0,51			
Range					208,50	0,23			

4.3 Genauere Untersuchung und Einordnung der Laborwerte

Um eine zukünftige Empfehlung für die Einordnung des Neugeborenen-Screenings geben zu können, werden sowohl der TSH-Wert als auch der fT4-Wert genauer betrachtet.

4.3.1 Analyse der Werte für TSH

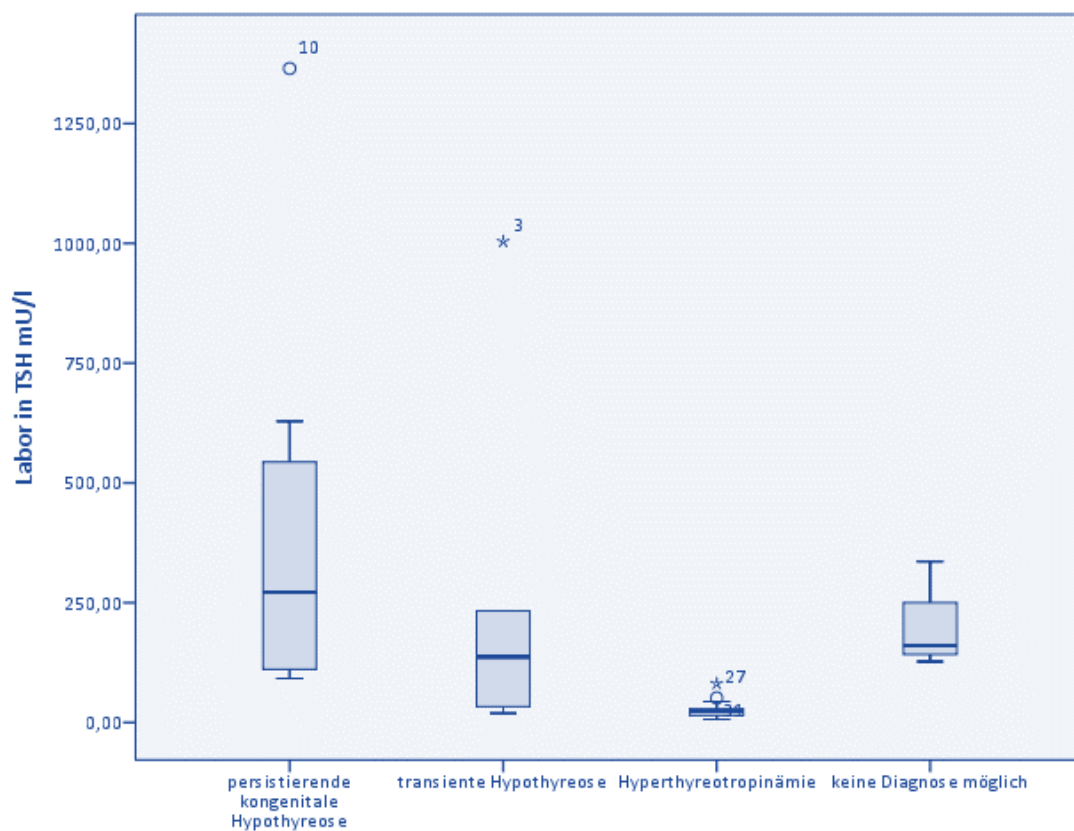
In Deutschland und in Bayern wird das NGS zunächst über eine alleinige Bestimmung der Konzentration von TSH durchgeführt. Im Rahmen der Konfirmationsdiagnostik wurde dieser Wert aus einer venösen Vollblutprobe bei jedem Kind kontrolliert. Dabei war 6,68 mU/l²⁰ der im Erhebungszeitraum niedrigste gemessene Wert. Dieses Kind wurde nach 24 vollendeten Schwangerschaftswochen geboren und war zum Zeitpunkt der Messung 29 Tage alt. Somit liegt es gemäß den Werten aus Tabelle 8 im Normbereich. Der höchste Wert, der bisher in einer venösen Vollblutprobe gemessen wurde, lag bei 1365 mU/l. Dieser Wert wurde bereits am 4. Lebenstag bei einem Kind (Pers. 3) mit persistierender Hypothyreose gemessen. Das entsprechende Kind wurde nach 30 vollendeten Schwangerschaftswochen geboren und

²⁰ Kind: Hyp. 29, Hyperthyreotropinämie

zeigte sich bereits im ersten Screening mit einem TSH von 532 mU/l auf der Trockenblutkarte deutlich auffällig.

Um die Verteilung der Höhe der TSH-Werte auf die jeweilige Enddiagnose zu präzisieren, wurde für diese Auswertung der höchste gemessene Wert in die Berechnung mit einbezogen. Abbildung 8 soll die Höhe der TSH-Werte in Bezug auf die jeweiligen Enddiagnosen graphisch darstellen und veranschaulichen.

Abbildung 8: Höhe der max. TSH-Werte bezogen auf die Enddiagnosen



Wie Abbildung 8 zeigt, wurden die höchsten Konzentrationen an TSH bei Kindern mit einer persistierenden Hypothyreose gemessen. Dabei lag der höchste Wert, der bereits im Screening gemessen wurde bei 532 mU/l und der höchste Wert der Konfirmationsdiagnostik aus einer venösen Blutprobe bei 1365 mU/l (MEAN-gesamt = 411,09 mU/l).

Auch bei dem Großteil der Kinder mit transientser Hypothyreose konnten deutlich erhöhte TSH-Werte gefunden werden (MEAN = 260,55 mU/l). Kind Trans. 12 weicht mit einem Wert von 19,4 mU/l in der venösen Blutprobe in der Konfirmationsdiagnostik von diesem Trend ab. Hier

folgt der erneute Verweis auf die Problematik der Niereninsuffizienz und die schweren postnatalen Anpassungsstörungen dieses Kindes. Der höchste im Labor gemessene TSH-Wert bei Kindern mit transienter Hypothyreose lag bei 1004 mU/l. Insgesamt sind die Werte bei Kindern mit transienter Hypothyreose etwas niedriger angesiedelt, als bei Kindern mit der persistierenden Form.

Bei zwei Kindern mit der Enddiagnose Hyperthyreotropinämie konnten TSH-Werte > 50 mU/l gefunden werden. Bei den Anderen bewegten sie sich zwischen 6,68 mU/l und 43,9 mU/l (MEAN = 26,10 mU/l). Bei keinem der Kinder konnte ein Wert > 100 mU/l gemessen werden. Abbildung 8 verdeutlicht die Unterschiede der Kinder mit persistierender und transienter Hypothyreose und der Kinder mit Hyperthyreotropinämie.

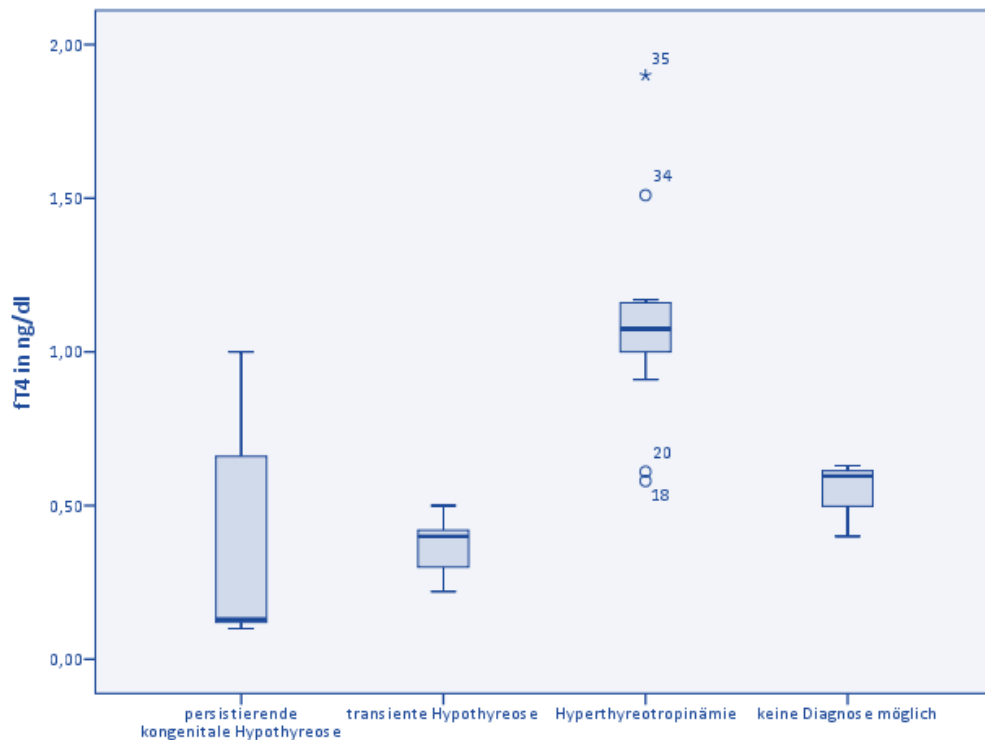
Die Werte der Kinder mit unklarer Diagnose spiegeln in etwa die der Kinder mit transienter Hypothyreose wider. Dies stützt ebenfalls die Vermutung, dass bei drei dieser Kinder die transiente Hypothyreose eine wichtige Differentialdiagnose darstellt. Eine weitere Analyse ist an dieser Stelle aus Mangel an Informationen nicht möglich.

4.3.2 Analyse der Werte für fT4

Die Verteilung der Werte für fT4 in Bezug auf die jeweiligen Enddiagnosen soll Abbildung 9 verdeutlichen. Die Werte wurden im Zuge der Konfirmationsdiagnostik bei 30 der 35 Kinder aus einer venösen Blutprobe bestimmt. Sie spielen eine besonders wichtige Rolle bei der Unterscheidung zwischen einer Hypothyreose und einer Hyperthyreotropinämie, da bei einer Hyperthyreotropinämie der fT4-Wert im Normbereich liegt, wohingegen das TSH ebenfalls erhöht ist. Die Einordnung orientiert sich an den Normwerten für frühgeborene Kinder von Röschinger et al. (siehe Punkt 2.2.3).

Die Normwerte für fT4 bei den Frühgeborenen der Studie sind individuell unterschiedlich, da sie, anders als das TSH, deutlicher davon abhängen, in welcher Schwangerschaftswoche die Kinder auf die Welt gekommen sind und wie alt sie zum Zeitpunkt der Konfirmationsdiagnostik waren (siehe Punkt 2.2.3). Dennoch ist in Abbildung 9 klar ersichtlich, dass die Werte bei der persistierenden und bei der transienten Hypothyreose deutlich niedriger sind, als bei einer Hyperthyreotropinämie, bei der die Werte für fT4 definitionsgemäß im Normbereich liegen. Die Bestimmung der peripheren Schilddrüsenhormone stellt somit ein unverzichtbares Kriterium bei der Einordnung der Kinder in eine (behandlungsbedürftige) Schilddrüsenhormonstörung dar.

Abbildung 9: Höhe der fT4-Werte bezogen auf die Enddiagnosen



4.4 Bestimmung und Auswertung der Prävalenzen

Zur Beurteilung, ob sich die Häufigkeit der Diagnosen der extrem frühgeborenen Kinder von denen, die nach 32 vollendeten SSW ($\geq 32+0$ SSW) geboren wurden, unterscheidet, werden im Folgenden die Prävalenzen der einzelnen Diagnosen untersucht und verglichen.

4.4.1 Gesamtprävalenz

Vor der genaueren Analyse der Daten machte es den Anschein, als wären 35 der Kinder mit einer behandlungsbedürftigen persistierenden kongenitalen Hypothyreose auf die Welt gekommen. Dies führt zu einer absoluten Zahl von 18,4 pro 10.000 Kindern und würde eine signifikant erhöhte Prävalenz unter den Frühgeborenen bedeuten (95%-Konfidenzintervall: 12,8-25,6) im Vergleich zu allen Kindern, die nach 32 Schwangerschaftswochen in Bayern mit Hypothyreose geboren wurden (2,9 pro 10.000 Kinder; 95%-KI: 2,6-3,1).

4.4.2 Prävalenz der persistierenden Hypothyreose

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um 1.634.571 gescreente Kinder, die nach 32 vollendeten Schwangerschaftswochen ($\geq 32+0$ SSW) geboren wurden. Bei 370 von 1.634.571 Kindern geht man von einer persistierenden kongenitalen Hypothyreose aus. Daraus ergibt sich eine absolute Zahl von 2,3 pro 10.000 Kinder (95%-Konfidenzintervall 2,0-2,5). In der Studie der Frühgeborenen konnte bei neun Kindern die abschließende Diagnose persistierende kongenitale Hypothyreose gestellt werden, was zu einem Wert von 4,7 pro 10.000 (95%-KI 2,2-9,0) Kindern in Bayern führt. Aus diesen beiden Konfidenzintervallen erschließt sich, dass die Diagnose einer persistierenden Hypothyreose bei frühgeborenen Kindern unter 32 Schwangerschaft zwar höher ist, der Unterschied zwischen diesen beiden Patientengruppen jedoch nicht statistisch signifikant ist.

4.4.3 Prävalenz der Kinder mit eindeutiger Behandlungsindikation

Fasst man die beiden Gruppen der Kinder mit persistierender und transienter Hypothyreose zusammen, so zeigt sich, dass 15 der frühgeborenen Kinder ($N=19.036$) eine behandlungsbedürftige Hypothyreose aufwiesen. Dies ergibt eine absolute Zahl von 7,9 pro 10.000 Kindern (95%-KI: 4,4-13,0). Bei den reiferen Kindern sind es insgesamt 408 Kinder ($N=1.634.571$), was eine Zahl von 2,5 pro 10.000 Kindern ergibt (95%-KI: 2,3-2,8). Diese Werte zeigen, dass unter den frühgeborenen Kindern insgesamt eine statistisch signifikante erhöhte Prävalenz einer Hypothyreose mit eindeutiger Behandlungsindikation vorliegt.

Tabelle 20 stellt eine Übersicht der Diagnosen mit ihren zugehörigen Konfidenzintervallen dar. Dabei wurden nur eindeutige Diagnosen berücksichtigt, Kinder mit syndromalen Erkrankungen sowie die Hyperthyreotropinämien wurden nicht aufgeführt.

Tabelle 20: Hypothyreose nach Gestationsalter in Bayern von 1999 – 2013 (nach Ausschluss Hyperthyreotropinämie, Kinder mit Syndromen und nicht-eindeutigen Diagnosen)

	< 32 SSW ($N=19.036$)		≥ 32 SSW ($N=1.634.571$)	
	<i>N</i>	pro 10.000 (95%-KI)	<i>N</i>	pro 10.000 (95%-KI)
Persistierend	9	4,7 (2,2 – 9,0)	370	2,3 (2,0 – 2,5)
Transient	6	3,2 (1,2 – 6,9)	38	0,2 (0,2 – 0,3)
Gesamt	15	7,9 (4,4 – 13,0)	408	2,5 (2,3 – 2,8)

4.4.4 Prävalenz der transienten Hypothyreose

Bei Kindern mit mehr als 32 Wochen ($\geq 32+0$ SSW) Schwangerschaftsdauer diagnostizierte man bei 38 Kindern eine transiente Hypothyreose, was eine Anzahl von 0,2 pro 10.000 Kindern ergibt. Daraus berechnet sich ein 95%-Konfidenzintervall von 0,2-0,3. Bei der Population der Frühgeborenen zeigen sich andere Werte. Bei 19.036 Frühgeborenen aus dem relevanten Zeitraum wurde bei sechs Kindern die abschließende Diagnose einer transienten Hypothyreose gestellt. Das lässt darauf schließen, dass unter den Frühgeborenen 3,2 Kinder pro 10.000 (95%-KI: 1,2-6,9) an einer transienten Hypothyreose nach der Geburt leiden. Bei einem Vergleich der beiden Gruppen wird deutlich, dass sich die Konfidenzintervalle nicht überschneiden und somit die Prävalenz einer transienten Hypothyreose unter den Frühgeborenen signifikant erhöht ist.

5 DISKUSSION

Aufgrund der immer besser werdenden Versorgungsmöglichkeiten extrem frühgeborener Kinder und der damit erhöhten Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Patientengruppe, wachsen auch die Anforderungen an die medizinische Betreuung in diesem Bereich und es kommen Problemstellungen zu Tage, die früher mangels ausreichendem Patientenguts noch nicht relevant waren.

Frühgeborene Kinder haben durch die Unreife verschiedener Organsysteme häufig große Probleme in der postnatalen Adaptation. Eines dieser Systeme ist die sehr empfindliche Hormonachse aus Hypothalamus, Hypophyse und Schilddrüse. Eine adäquate Versorgung mit Schilddrüsenhormonen ist für eine gute postnatale Entwicklung von immenser Bedeutung. Frühgeborene Kinder haben sowohl unmittelbar nach der Geburt als auch in der späteren Kindheitsperiode ein erhöhtes Risiko für Schilddrüsenfunktionsstörungen [137]. Ein einheitliches Screening-Schema für besonders frühgeborene und unreife Kinder auf Schilddrüsenfunktionsstörungen gibt es bislang noch nicht, ist aber aktuell Gegenstand vieler wissenschaftlicher Diskussionen. Verschiedene Ansätze aus der aktuellen Literatur wurden bereits in Punkt 2.3.6 sowie 2.4 beschrieben.

In dieser Arbeit wurden die Daten aller Kinder, die in Bayern von 1999 bis einschließlich 2013, vor 32 vollendeten Schwangerschaftswochen auf die Welt gekommen sind²¹ und unter der Verdachtsdiagnose einer persistierenden kongenitalen Hypothyreose mit L-Thyroxin behandelt wurden, ausgewertet. Die Kinder wurden alle einzeln betrachtet und die Daten analysiert, sodass retrospektiv eine andere Einteilung in verschiedene und zum Teil zeitlich begrenzte Formen der CH gemacht werden konnte.

Das Bestreben dieser Arbeit war es, das Vorkommen der einzelnen Formen einer kongenitalen Hypothyreose bei besonders frühgeborenen Kindern unter 32 Schwangerschaftswochen genauestens zu analysieren und mit reifgeborenen Kindern zu vergleichen. Auf Grundlage dieser Auswertung, hat die Studie als Ziel, Empfehlungen für das zukünftige NGS für frühgeborene Kinder zu geben und damit das Neugeborenen-Screening auf Schilddrüsenunterfunktion auch für frühgeborene Kinder unter 32 Schwangerschaftswochen besser anwendbar zu gestalten.

²¹ ausgeschlossen Kinder mit multiplen Fehlbildungen und/oder Trisomien

5.1 Ergebnisdiskussion

In dieser Untersuchung setzt sich die Fallzahl ($N=35$) aus Kindern zusammen, die innerhalb der Zeitspanne von 1999 bis 2013 in Bayern geboren wurden, eine Schwangerschaftsdauer von weniger als 32 Wochen aufweisen (bis 31+6 SSW) und zu unterschiedlichen Zeitpunkten in der postnatalen Periode mit pathologischen TSH-Werten auffielen und demnach unter der Verdachtsdiagnose einer persistierenden kongenitalen Hypothyreose eine Hormonsubstitution mit L-Thyroxin bekamen.

5.1.1 Einordnung und Vergleich der Prävalenzen

Zunächst ging man davon aus, dass alle 35 Kinder der Studie an einer persistierenden kongenitalen Hypothyreose erkrankt waren. Dies würde auf eine erhöhte Prävalenz für frühgeborene Kinder hindeuten. Nach genauerer Analyse der Daten konnte retrospektiv eine andere Einteilung vollzogen werden (siehe Punkt 4.4). Demnach wurde nur bei 15 Kindern eine Diagnose mit eindeutiger Behandlungsindikation gefunden, was auf eine erhöhte Prävalenz mit statistisch signifikantem Ergebnis hinweist (siehe Punkt 4.4.4). Diese erhöhte Prävalenz ergibt sich vor allem durch das vermehrte Auftreten transienter Hypothyreosen bei den unreifen Kindern. Zu den persistierenden Hypothyreosen kann anhand dieser Daten keine eindeutige Aussage gemacht werden. Es zeigt sich eine leicht erhöhte Prävalenz (4,7 pro 10.000 Kinder bei den Kindern < 32 SSW im Vergleich zu 2,3 bei den Kindern über 32 SSW), jedoch ist dieses Ergebnis nicht statistisch signifikant. Die übrigen 26 Kinder waren an anderen/temporären Formen erkrankt oder es konnte keine eindeutige Diagnose gestellt werden ($N=6$). Bei der Interpretation der Ergebnisse muss die kleine Fallzahl berücksichtigt werden. Weitere Studien sollten hier folgen.

Dieses Ergebnis ist auch mit bisherigen Untersuchungen aus den letzten Jahren konsistent. Srinivasan et al. zeigten in ihrer Untersuchung bei Kindern mit einem mittleren Gestationsalter von 32 SSW aus dem Jahr 2011 ebenfalls, dass die Prävalenz einer persistierenden Hypothyreose nicht erhöht ist, wohl aber, dass die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse frühgeborener Kinder durch sehr viele Faktoren beeinflusst werden kann und somit in einer zeitlich begrenzten Funktionsstörung münden kann [55]. Mandel et al. berichteten von einer deutlich erhöhten Prävalenz (1:153) unter VLBW, wobei aber die Hälfte der Kinder von einer „atypischen“ Form betroffen sind. Für diese Form des „atypical hypothyreodism“ ist dabei charakteristisch, dass zum Zeitpunkt des ersten Screenings normale TSH-Werte bei erniedrigten peripheren Hormonen (fT4) gemessen werden und es erst im Verlauf zu einem verzögerten TSH-Anstieg kommt. Diese Kinder haben ein erhöhtes Risiko im normalen Screening übersehen zu werden [51]. Bei unserer Untersuchung wurden 14 Kinder, die entweder an einer persistierenden oder an einer transienten Hypothyreose erkrankt sind (oder

Diagnose unklar), erst in der ersten oder zweiten Screening-Kontrolle mit erhöhten TSH-Werten entdeckt. Bei zwei der Kinder mit persistierender Hypothyreose (Kind Pers. 7 und Pers. 9) konnte kein Grund für einen verzögerten TSH-Anstieg gefunden werden, wie zum Beispiel eine Dopamin-Therapie. Die Kinder zeichnen sich mit einer SS-Dauer von 26 bzw. 29 SSW und einem Geburtsgewicht von 860g bzw. 620g durch extreme Unreife aus. Möglicherweise handelt es sich bei diesen Kindern um eine atypische Form mit verzögertem TSH-Anstieg aufgrund ihrer Unreife. Durch eine zusätzliche Messung von fT4 zum Screening-Zeitpunkt, hätten diese Kinder möglicherweise früher entdeckt und behandelt werden können. Die Kinder wurden im Alter von 34+4 SSW bzw. im Alter von 33 SSW zum ersten Mal kontrolliert. Kind Pers. 4 wurde ebenfalls im Screening nicht entdeckt und ist nach abschließender Beurteilung als persistierende Hypothyreose eingestuft worden. Dieses Kind zeigte allerdings sonographisch Zeichen einer SD-Dysgenese. Grund für das unauffällige Screening könnte die Tatsache sein, dass es sich bei dem Kind um ein monozygoten Zwillingskind handelt. Die Besonderheiten dieser Kinder werden an späterer Stelle diskutiert. Bei den restlichen 12 Kindern gab es entweder einen Grund, warum sie im ersten Screening nicht aufgefallen sind, oder die SD-Funktionsstörung hat sich erst im Verlauf der postnatalen Periode durch diverse Behandlungen (z.B. durch Kontrastmittel) entwickelt. Kinder mit einer persistierenden Hypothyreose, die direkt im ersten Screening mit einer alleinigen TSH-Detektion aufgefallen sind, kamen nicht vor der 29. vollendeten Schwangerschaftswoche auf die Welt.

Mädchen sind bei der manifesten kongenitalen Hypothyreose häufiger betroffen als Jungen. Jedoch geht man davon aus, dass Jungen meist schwerer erkranken. Zumindest weisen sie in doppelt so vielen Fällen eine fehlende Epiphyse an den Knien vor, was als Indikator für die Schwere der Erkrankung herangezogen werden kann [138]. In dieser Untersuchung fanden sich mehr Jungen ($N=20$) als Mädchen ($N=15$), die von einer Form der Hypothyreose betroffen waren. Diese Häufigkeitsverteilung zeigte sich bei allen verschiedenen Formen (persistierende CH: 5:4, transiente H.: 4:2, Hyperthyreotropinämie: 10:6). Das Ergebnis hat vor dem Hintergrund der kleinen Fallzahl der Studie jedoch nur eingeschränkte Aussagekraft.

5.1.2 Genauere Beleuchtung der einzelnen Formen und einzelner Fälle

Eine belgische Studie aus dem Jahr 1984 beschreibt, dass ein Großteil der Hypothyreosen bei Frühgeborenen in Belgien durch Jodmangel bedingt sind [30]. Ein direkter Jodmangel konnte bei keinem der Kinder nachgewiesen werden, da dies nicht untersucht wurde bzw. keine retrospektiven Daten dazu gefunden werden konnten. Trotzdem geht man davon aus, dass ohne zusätzliche Substitution der Schwangeren eine Mangelversorgung vorliegt, da Deutschland und insbesondere Bayern Jodmangelgebiete sind [139]. Der tägliche Jodbedarf von frühgeborenen Kindern ist doppelt so hoch, wie der von Reifgeborenen [140], was noch

einmal das Risiko für eine Jodmangelversorgung und das Risiko der Entwicklung einer transienten Hypothyreose frühgeborener Kinder in Bayern unterstreicht. Gleichzeitig können aber auch zu hohe Dosen Jod die frühkindliche und unreife Schilddrüse stark beeinflussen und die Entwicklung einer transienten Hypothyreose begünstigen (siehe Punkt 2.3.5). Aus der Literatur geht hervor, dass sich der Wolff-Chaikoff-Effekt erst nach 36 SSW entwickelt und funktionieren kann [16]. Konträr dazu gibt es auch Studien, die postulieren, dass für besonders frühgeborene Kinder ein erhöhtes Risiko besteht, eine transiente Hypothyreose aufgrund einer übermäßigen Jodexposition zu entwickeln [18] und sich das sogenannte Escape-Phänomen zum Schutz der kindlichen SD als Reaktion auf hohe Dosen Jod erst nach der 36. SSW entwickeln kann [101]. In der vorliegenden Studie konnte bei drei Kindern mit einer transienten Hypothyreose sicher ein Kontakt mit Jod oder jodhaltigem Kontrastmittel festgestellt werden. Bei allen drei Kindern war die Schilddrüsenfunktionsstörung zeitlich begrenzt. Die Kinder wurden nach 24, 28 und 30 vollendeten SSW geboren. Aufgrund dieser Daten wird davon ausgegangen, dass, widersprüchlich zu einigen Studien, auch bereits vor der 36. SSW eine Niederregulation der Jodaufnahme im Sinne des Wolff-Chaikoff-Effekts möglich ist und dass hohe Dosen an Jod in der prä- oder postnatalen Periode ein hohes Risiko für Frühgeborene und die Entwicklung einer transienten Hypothyreose darstellen können. Alle Kinder ($N=4$), die nicht eindeutig einer Funktionsstörung zuzuordnen waren, waren in ihrer frühen postnatalen Periode hohen Dosen von Jod exponiert. Bei ihnen steht ebenfalls eine transiente Hypothyreose als wichtige Differentialdiagnose im Raum, diese konnte aber mangels Verlaufsinformationen nicht gesichert werden.

Bei diesen vier Kindern der Untersuchung konnte auch nach ausführlicher Recherche keine eindeutige Diagnose gestellt werden. Die Kinder zeichnen sich allesamt durch eine extreme Unreife aus, denn sie wurden zwischen 23 und 26 vollendeten Schwangerschaftswochen geboren und hatten ein Geburtsgewicht zwischen 518 g und 720 g. Kind „unklar 35“ ist im Alter von sieben Monaten verstorben. Nach Analyse der uns vorliegenden Daten hätte es sich sowohl um eine iatrogen induzierte transiente Hypothyreose handeln können, die sich erst im Verlauf entwickelt hat, als auch um eine persistierende Form, die durch die Gabe von Bluttransfusionen nicht im ersten Screening entdeckt wurde. In der Konfirmationsdiagnostik im Alter von 72 Tagen zeigte sich ein TSH-Wert von 137 mU/l und ein erniedrigtes fT4 (0,4 ng/dl). Ob es sich bei dem Kind um eine transiente Hypothyreose handelt, die sich durch einen Jodexzess im Rahmen einer Herz-Operation entwickelt hat, oder ob das Kind von Geburt an an einer persistierenden Hypothyreose litt, die durch die Gabe von Blutprodukten verschleiert wurde, lässt sich mangels Verlaufsdaten nicht abschließend klären. Es gibt allerdings Untersuchungen, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer transienten Hypothyreose

bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern²² im Rahmen der notwendigen Interventionen belegen [98]. Kind „unklar 32“ ist erst im Rahmen einer zweiten Screening-Kontrolle (im Alter von 33 Tagen, 31+0 SSW) mit pathologischen SD-Werten aufgefallen. Das Kind litt in seiner postnatalen Periode unter schweren Anpassungsstörungen und Infektionen, was eine Gabe von Katecholaminen, Steroiden und auch Kontrastmittel erforderlich machte. Das Kind wurde nach einem fristgerechten Auslassversuch im Alter von zwei Jahren wieder mit L-Thyroxin behandelt. Allerdings liegen Daten dazu vor, dass es auch im Alter von 13 Jahren noch mit einer Dosis von 25 µg behandelt wird, was auch bei fehlender Gewichtsangabe des Kindes, für eine persistierende Hypothyreose zu wenig erscheint. Daher wird von einer transienten Hypothyreose als wahrscheinlichste Differentialdiagnose ausgegangen. Auch für die beiden Kinder „unklar 33“ und „unklar 34“ konnte abschließend keine eindeutige Diagnose gestellt werden. Sie zeigten sich ebenfalls im Screening unauffällig und wiesen erst in der ersten Kontrolle (Kind „unklar 33“ im Alter von 51 Tagen) bzw. in der zweiten Kontrolle (Kind „unklar 34“ im Alter von 20 Tagen) pathologische Werte auf. Auch diese Kinder haben eine Reihe an Medikamenten in den ersten Lebenstagen erhalten und litten an schweren Infektionen. Alle Kinder mit der Diagnose „unklar“ (mit Ausnahme des verstorbenen Kindes) wurden im weiteren Verlauf noch mit L-Thyroxin behandelt.

Eine weitere Aussage, die sich aus den Ergebnissen dieser Studie ableiten lässt, ist, dass Kinder, die nachgewiesenermaßen an einer persistierenden Hypothyreose erkrankt sind, zum größeren Teil nicht der Patientengruppe der extrem unreifen Kinder angehören. Die Mehrheit der Kinder wurde nach 29 vollendeten SSW geboren ($N=6$), lediglich drei Kinder wurden nach 25 bzw. 26 vollendeten SSW geboren. Das Ende des zweiten Schwangerschaftstrimesters (25-27 SSW) und der Beginn des dritten Trimesters (28 SSW) gilt als kritische Periode für die Entwicklung der Schilddrüsen-Achse. Wird diese Phase durch Frühgeburtlichkeit unterbrochen, so wird von einer erhöhten Vulnerabilität der Achse ausgegangen, die einen Risikofaktor für die Entwicklung (transienter) Funktionsstörungen darstellt [141]. Aus dieser Aussage ergibt sich für den Kliniker die Konsequenz, bei extrem unreifen Kindern das Augenmerk ggf. vermehrt auf transiente Funktionsstörungen zu richten und bei etwas mildereren Frühgeborenen nach 29 SSW eher eine persistierende CH zu vermuten. Ausnahmen auf beiden Seiten sind selbstverständlich möglich. Eine abschließende Diagnosestellung ist nur über die Verlaufsbetrachtung möglich. Konsistent dazu wurden alle Kinder dieser Studie, die an einer persistierenden kongenitalen Hypothyreose leiden und bereits im NGS entdeckt

²² sowohl bei Frühgeborenen als auch bei Reifgeborenen

wurden, nach einer SS-Dauer von mindestens 29 Wochen geboren, drei der Kinder zeigten zudem sonographische Auffälligkeiten.

Insgesamt acht Kinder der Untersuchung (= 22,9%) wurden mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile geboren. Diese Kinder werden als SGA (small for gestational age) bezeichnet. Nur eines dieser hypotrophen Kinder (Kind Pers. 8) gehört der Gruppe der persistierenden CH an. Es wurde nach 25 vollendeten Schwangerschaftswochen mit einem Geburtsgewicht von 460 g geboren und in der ersten Screening-Kontrolle entdeckt. Kind „unklar 32“ gehört mit einem Geburtsgewicht von 518 g nach 26 vollendeten Schwangerschaftswochen ebenfalls in die Kategorie der SGA. Eine abschließende Diagnose konnte bei diesem Kind nicht gestellt werden. Der Großteil der SGA-Kinder (N=6) gehört in die Kategorie der Hyperthyreotropinämie. Dieses Ergebnis wird in der Literatur so bestätigt. Eine aktuelle Untersuchung aus dem Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism zur Untersuchung der Inzidenz eines verzögerten TSH-Anstieges bei frühgeborenen Kindern berichtet von einer signifikant erhöhten Anzahl an Hyperthyreotropinämien bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht, jedoch nicht von einer erhöhten Anzahl von manifesten Hypothyreosen in dieser Patientengruppe [38, 142]. Uchiyama et al. zeigten in einer Untersuchung aus dem Jahr 2018, dass SGA-Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 2000 g GG ein erhöhtes Risiko für eine transiente Hypothyreose mit verzögertem TSH-Anstieg haben [143]. Kaluarachchi et al. berichten von einem erhöhten Auftreten einer persistierenden kongenitalen Hypothyreose mit verzögertem TSH-Anstieg bei SGA-Kindern [144]. Kind Pers. 8 wurde erst in der ersten Screening-Kontrolle im Alter von 28+2 SSW entdeckt, der verzögerte TSH-Anstieg könnte bei diesem Kind jedoch auch der Dopamin-Therapie, die das Kind postnatal erhalten hat, zugrunde liegen. Alle Kinder mit transienter Hypothyreose hatten in dieser Untersuchung ein Geburtsgewicht deutlich über der 10. Perzentile. Dass SGA-Kinder ebenfalls engmaschige Kontrollen ihrer Schilddrüsen-Parameter erhalten sollten, aufgrund ihrer allgemeinen Tendenz für vermehrte SD-Funktionsstörungen [142], darüber ist sich die Literatur einig und das bestätigt auch diese Untersuchung. Zur Unterscheidung zwischen einer Hyperthyreotropinämie und einer Hypothyreose mit eindeutiger Behandlungsindikation bietet sich eine frühzeitige Bestimmung von TSH und fT4 an.

Zwei der Kinder²³ mit einer persistierenden kongenitalen Hypothyreose wurden im initialen NGS nicht entdeckt und es konnten im Verlauf keine Gründe dafür in Erfahrung gebracht werden. Beide Kinder wurden nach 26 bzw. 25 vollendeten SSW geboren und wurden bereits bei der Einordnung der Prävalenzen bei Kindern mit verzögertem TSH-Anstieg knapp beleuchtet. Aufgrund der Brisanz der Fälle, dass es sich um Kinder mit persistierender CH handelt, die im ersten Screening nicht entdeckt wurden, werden sie an dieser Stelle noch

²³ Kind Pers. 7 und Pers. 9

einmal ausführlicher analysiert. Bei Kind Pers. 7 ist bekannt, dass die Mutter des Kindes an einer Autoimmunthyreoiditis leidet, es konnten jedoch keine entsprechenden Antikörper, die die Entwicklung einer transienten Hypothyreose begünstigt hätten, nachgewiesen werden. In der postnatalen Periode wurde das Kind operiert (Herniotomie), es konnte jedoch kein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Operation und der damit wahrscheinlichen Jodexposition und dem TSH-Anstieg gefunden werden. Das Kind befindet sich in kinderendokrinologischer Betreuung und wird im Alter von 3 Jahren mit einer Dosis von 25 µg weiterbehandelt. Ein Auslassversuch ist bisher noch nicht erfolgt, sollte aber den nächsten diagnostischen Schritt darstellen. In Zusammenschau aller Befunde geht man bei diesem Kind von einer persistierenden kongenitalen Hypothyreose aus. Ein eindeutiger Grund für ein Durchfallen durch das Screening-Raster konnte nicht gefunden werden. Möglicherweise handelt es sich bei dem Kind, das sich durch eine deutliche Unreife auszeichnet, um eine Hypothyreose mit verzögertem TSH-Anstieg. Auch Kind Pers. 9 zeichnet sich durch extreme Unreife aus. Weitere manifeste Gründe, die einen verspäteten TSH-Anstieg erklären könnten, wurden nicht gefunden. Die Inzidenz einer Hypothyreose (sowohl transient als auch permanent) mit einem verzögerten TSH-Anstieg ist bei ELBW mit einem Geburtsgewicht unter 1000g signifikant erhöht [48]. Beide Kinder gehören mit einem Geburtsgewicht von 860g bzw. 620g diesem Patientengut an. Diese Kinder hätten möglicherweise von einer gleichzeitigen fT4-Messung direkt zum Screening-Zeitpunkt profitiert. In jedem Falle unterstreicht diese Aussage die Indikation für eine Screening-Kontrolle bei diesem Patientengut.

5.1.3 Überlegungen zu Behandlungsempfehlungen

Behandlungsempfehlungen werden in der Literatur aktuell noch kontrovers diskutiert. Es gibt Studien, die sich aufgrund der Gefahr der Entwicklung einer thyreotoxischen Krise [46, 145] gegen eine allgemeine Hormonsubstitution bei erniedrigten peripheren SD-Hormonen und normalen TSH-Levels bei frühgeborenen Kindern aussprechen. Kinder mit einer Schwangerschaftsdauer von weniger als 28 Wochen haben zum Zeitpunkt der Geburt niedrigere fT4-Werte (siehe Punkt 2.2.3) und diese gleichen sich erst nach einigen Wochen an die Konzentrationen von reifgeborenen Kindern an. Es gibt auch Studien, die den positiven Nutzen einer Hormonsubstitution in Bezug auf das spätere neurokognitive Outcome im Kindesalter belegen [146] und somit für eine generelle Substitution von frühgeborenen Kindern argumentieren. Eine andere Langzeitstudie aus dem Jahr 2014 untersuchte fT4-Konzentrationen frühgeborener Kinder mit einer SS-Dauer von weniger als 30 Wochen in den ersten 6 Lebenswochen und verglich anschließend die Höhe der Werte mit deren neurokognitiven Entwicklung im Alter von sieben Jahren. Diese Studie stellte, entgegen der vorherigen Erwartung, fest, dass höhere fT4-Konzentrationen nach der Geburt mit einem

schlechteren neurokognitiven Outcome einhergingen, was den Nutzen einer allgemeinen Hormonsubstitution frühgeborener Kinder widerlegt [49]. In der vorliegenden Studie wurden zunächst alle Kinder mit L-Thyroxin behandelt, in der Annahme, dass es sich um eine persistierende kongenitale Hypothyreose handelt. Die aktuellen Guidelines der European Society for Paediatric Endocrinology empfehlen bei einer TSH-Konzentration aus der Screening-Probe von über 40 mU/l einen direkten Start der Hormonsubstitution, ohne auf die Höhe der peripheren Hormone zu warten. Bei einem auffälligen TSH-Wert unter 40 mU/l, ist es möglich, auf die Ergebnisse der venösen Konfirmationsdiagnostik zu warten. Sollten dabei erniedrigte periphere Hormone gemessen werden, so sollte ebenfalls umgehend eine Behandlung initiiert werden.

Aktuell wird eine Therapieinduktion bei frühgeborenen Kindern stark diskutiert. Von einem Trend, alle frühgeborenen Kinder zunächst einer Hormonsubstitution zu unterziehen, nimmt man Abstand. Bei unklarer Schilddrüsenfunktion des Kindes besteht aktuell eher die Tendenz, die Kinder auch aus ökonomischen Gesichtspunkten nicht zu behandeln, aber weiterhin engmaschig zu beobachten.

Die Guidelines beinhalten außerdem die Empfehlung für einen Therapiestart für reifgeborene Kinder, die ein erhöhtes TSH über 20 mU/l aufweisen, jedoch normale Konzentrationen für fT4 zeigen. Diese Laborkonstellation erfüllt die Kriterien einer Hyperthyreotropinämie. Sowohl die genauen Ursachen, als auch die kognitive Entwicklung betroffener Kinder ist bisher noch nicht hinreichend erforscht. Es gibt Studien, die belegen, dass bei Kindern mit einer Hyperthyreotropinämie in der Neonatalperiode häufiger SD-Autoantikörper und genetische oder morphologische Besonderheiten bezüglich ihrer Schilddrüse gefunden werden und daher diese Kinder ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer manifesten Hypothyreose in der Kindheit haben [36]. Dies gilt nicht nur für frühgeborene Kinder.

Die Induktion einer Therapie mit L-Thyroxin bei Kindern mit Hyperthyreotropinämie wird in der Literatur aktuell stark diskutiert. Eine sichere Empfehlung kann, wie bereits beschrieben, anhand der aktuellen Datenlage und aufgrund fehlender Informationen bezüglich des Langzeitoutcomes noch nicht gegeben werden, allerdings ist eine engmaschige Kontrolle der SD-Funktion der betroffenen Kinder notwendig. Im Folgenden sind die unterschiedlichen Aussagen bezüglich der Therapieinduktion bei Hyperthyreotropinämie nochmals kurz zusammengefasst:

- **Guidelines der European Society for Paediatric Endocrinology:** Beginn einer L-Thyroxin-Therapie bei TSH-Werten über 20 mU/l bei normalen peripheren Schilddrüsenhormonen [25]
- **AWMF-Leitlinie:** bei moderat erhöhten TSH-Werten (bis 50 mU/l) und normwertigen peripheren Schilddrüsenhormonen primär abwartendes Verhalten mit engmaschigen Kontrollen, bei Absinken der peripheren Werte großzügiger Behandlungsbeginn [42]
- **Rose et. al:** TSH von 10 mU/l im Alter von zwei bis sechs Wochen nach mehrfacher Messung erhöhter TSH-Werte als Cut-off für eine Therapieinduktion [44]

Auch in der vorliegenden Studie wurde nach Auswertung der Daten anhand der Laborwerte von Röschinger et al. die Diagnose einer Hyperthyreotropinämie in 16 Fällen (45,7%) gestellt, die alle initial mit L-Thyroxin behandelt wurden. Das Auftreten dieser SD-Funktionsstörung ist wahrscheinlich höher als bei den reifgeborenen Kindern, kann aber mangels Daten nicht eindeutig bestätigt werden. Diese Häufung ist gut erklärbar durch die zahlreichen Ursachen und Faktoren, die auf die Schilddrüsenfunktion von frühgeborenen Kindern Einfluss nehmen können (siehe Punkt 2.3.5).

Untersuchungen postulieren ebenfalls ein vermehrtes Auftreten dieser Form der SD-Funktionsstörung bei frühgeborenen Kinder bzw. bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht [37], analog zu dieser Studie. Außerdem berichten Zung et al. zusätzlich von zwei verschiedenen Formen der Hyperthyreotropinämie, einer zeitlich begrenzten transienten und von einer persistierenden Form. Auch diese Aussage lässt sich in der vorliegenden Studie so wiederfinden, denn von 16 Kindern mit Hyperthyreotropinämie werden im weiteren Follow-up elf Kinder weiterhin behandelt und bei fünf Kindern wurde nach einem Auslassversuch die Therapie beendet. Möglicherweise ist die erhöhte Prävalenz der Kinder mit Hyperthyreotropinämie auch den häufigen Kontrollen geschuldet. Ein Benefit einer Hormonbehandlung ist anhand dieser Daten nicht herauszuarbeiten, jedoch unterstreichen diese Daten die Wichtigkeit der Entwicklung von Screening-Normwerten und einer Leitlinie für eine eindeutige Behandlungsindikation für die frühgeborenen Kinder und hebt zudem die Wichtigkeit des Auslassversuches hervor.

5.1.4 Der Auslassversuch als Goldstandard

Ganz unabhängig von der Höhe der Werte, die im Screening gemessen werden konnten, der Form der Hypothyreose, die zunächst angenommen wird und dem Alter und Geburtsgewicht des Kindes, ist eine engmaschige Betreuung der Kinder enorm wichtig und der Auslassversuch mit wenigen Ausnahmen, nach wie vor Goldstandard. Darauf verzichtet werden kann, falls der TSH-Wert im ersten Lebensjahr unter Substitutionstherapie ansteigt, wenn sonographisch eine Athyreose oder eine SD-Dysgenese nachgewiesen werden kann (inklusive eines nicht nachweisbarem Thyreoglobulin) oder wenn eine genetisch gesicherte Hormonstörung vorliegt [25]. Vor allem für frühgeborene Kinder ist der Auslassversuch essentiell aufgrund der erhöhten Prävalenz einer transienten Hypothyreose [48]. Die aktuellen Guidelines der European Society for Paediatric Endocrinology schlagen vor, den Auslassversuch im Alter von 3 Jahren durchzuführen. Ein früherer Zeitpunkt ist möglich, falls es klinische Hinweise gibt, die eine transiente Funktionsstörung wahrscheinlich machen (z.B. der sonographische Nachweis einer eutopen Lage der SD oder der Nachweis maternalen SD-Antikörper im kindlichen Blut). Zur Durchführung wird die Hormonsubstitution für 4-6 Wochen unterbrochen (die Dauer ist abhängig von der vorherigen Substitutions-Dosis) und anschließend die Entwicklung von TSH und fT4 detektiert [25]. Die deutsche Leitlinie sieht aktuell einen Zeitraum nach dem zweiten Geburtstag vor, da eine kurzfristige Therapiepause keine schwerwiegenden Entwicklungsdefizite mehr nach sich ziehen würde [42]. Ein milder Anstieg von TSH nach Absetzen der L-Thyroxin-Therapie ist normal. Es werden Werte bis 10 mU/l toleriert. Ein Ansteigen von TSH bis zu diesem Wert sollte nicht als pathologisch gewertet werden [147]. Dies wird auch in der Praxis so postuliert. Die Ergebnisse sollten von einem erfahrenen Kinderendokrinologen interpretiert werden und anschließend über eine Beendigung oder Fortführung der Therapie entschieden werden.

In dieser Studie wurde lediglich bei zwölf der 35 Kinder ein Auslassversuch bestätigt (bei zehn Kindern gab es diesbezüglich keine Angabe). Bei fünf der sechs Kinder mit transienter Hypothyreose gab es einen Auslassversuch und die Therapie konnte anschließend beendet werden. Bei Kind Trans 10 zeigte sich vier Monate nach Absetzen der Therapie ein moderater TSH-Anstieg auf 10 mU/l, weshalb das Kind anschließend wieder mit einer niedrigen Dosis von 25 µg/d behandelt wurde. Als mögliche Differentialdiagnose steht eine übersehene persistierende Hypothyreose im Raum. Jedoch wird nach Betrachtung aller möglichen Faktoren von einer Jod-induzierten transienten Hypothyreose ausgegangen. Die Einordnung der erhobenen Werte nach Absetzen der Therapie ist unter Betrachtung mehrerer Faktoren nur vorsichtig zu interpretieren. Aus diesem Grund obliegt diese Angelegenheit einem Experten. Eine erneute Testung bei dem entsprechenden Kind von einem Kinderendokrinologen wird an dieser Stelle angeraten, möglicherweise wäre ein Absetzen der Therapie eine Option.

Bei einem Kind mit einer persistierenden Hypothyreose wurde, wie empfohlen, ein Auslassversuch durchgeführt. Möglicherweise handelt es sich noch bei mehreren dieser Kinder um eine zeitlich begrenzte Funktionsstörung. Diese Unterscheidung ist jedoch nur anhand der Durchführung eines Auslassversuchs möglich, daher sollte dieser dringend zum veranschlagten Zeitraum durchgeführt werden, um eine mögliche Übertherapie zu vermeiden. Gründe, die einen Auslassversuch obsolet erscheinen lassen, wurden bereits unter Punkt 2.2.2 aufgeführt.

5.1.5 Besonderheiten bei (monozygoten) Mehrlingskindern

Für Mehrlingskinder, im Besonderen für monozygote Geschwisterpaare, besteht ein dreifach erhöhtes Risiko mit einer kongenitalen Hypothyreose auf die Welt zu kommen im Vergleich zu Einlingen (3,2:10.000). Dies gilt sowohl für die permanente Form als auch für die transiente Form [115]. Diese Tatsache spielt in der heutigen Gesellschaft eine bedeutende Rolle, da immer mehr Frauen (in Deutschland) durch In-vitro-Fertilisationen schwanger werden [148] und somit gehäuft Mehrlingsgeburten auftreten [149]. Laut einer Studie aus dem Jahr 2012 aus Neuseeland haben monozygote Zwillinge außerdem ein erhöhtes Risiko (1:5) für ein falsch negatives Ergebnis in den ersten Screening-Untersuchungen. Demnach zeigten die Kinder zwei Tage nach der Geburt meist einen normalen Screening-Wert und erst im Verlauf stieg der TSH-Wert an, sodass die Kinder häufig im ersten Screening übersehen wurden. Dieses Versäumen hat schwerwiegende Folgen für die neurologische und psychomotorische Entwicklung der Kinder. Als Grund für den fehlenden TSH-Anstieg nach der Geburt wird die Vermischung des Blutes des erkrankten Zwillings mit dem des Gesunden im Rahmen eines Feto-fetalen-Transfusionssyndroms (FFTS) [118] über die gemeinsame Plazenta genannt. Eine Studie aus Montreal berichtet, dass sechs von sieben Fällen mit einer kongenitalen Hypothyreose bei monozygoten Kindern im ersten Screening nicht entdeckt werden, wenn ein Kind erkrankt ist und eines gesund ist und es im Rahmen eines FFTS zum Austausch von Blut zwischen den Kindern kommt. Ein FFTS tritt bei 70% aller monozygoten Zwillingspaare auf [117]. Für die Praxis ergibt sich aus diesen Ergebnissen die Notwendigkeit einer erhöhten Aufmerksamkeit bei Zwillingen für das NGS, mit dem Risiko, einer verpassten Diagnose durch einen verzögerten TSH-Anstieg. Dies gilt vor allem für gleichgeschlechtliche Mehrlingskinder. Eine Screening-Kontrolle nach 14 Tagen wird für monozygote Zwillingspaare dringend empfohlen [118]. Für dizygote gibt es bisher keine Daten zu verpassten Diagnosen, allerdings gilt die Empfehlung einer spezifischen Screening-Richtlinie und einer Kontrolle nach 14 Tagen für alle gleichgeschlechtlichen Zwillingspaare [117].

Bei der vorliegenden Studie kamen 14 von 35 Kindern als Zwillingspaare zur Welt, wobei sechs von ihnen (sicher) eineiig waren. Die Verteilung zu den einzelnen Diagnosen ist in Tabelle 13

(Punkt 4.1) zu sehen. Bei den Kindern mit persistierender Hypothyreose kam Kind Pers. 4 als monozygotes Zwillingskind nach 29 vollendeten SSW auf die Welt. Zum Screening-Zeitpunkt wurde ein TSH-Wert von weniger als 10 mU/l gemessen. Die erste Screening-Kontrolle wurde erst im Alter 68 Tagen (Reifealter von 39+0 SSW) durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt zeigte es mit einem TSH-Wert über 100 mU/l deutlich auffällige Werte. Sonographisch besteht bei diesem Kind der Verdacht auf eine SD-Dysgenese. Studien belegen, dass Mehrlingskinder eher zu Hypothyreosen mit normaler Schilddrüse (in situ) neigen [115]. Es kann davon ausgegangen werden, dass Kind Pers. 4 von einer fristgerechten Screening-Kontrolle nach 14 Tagen profitiert hätte.

Auffällig ist die hohe Anzahl an Mehrlingskindern ($N=7$, davon drei monozygote Schwangerschaften und zwei Kinder mit FFTS) mit der Diagnose Hyperthyreotropinämie. Ein Zusammenhang ist bisher in der Literatur noch nicht eindeutig belegt und sollte Thema für künftige Untersuchungen sein.

5.1.6 Interpretation der TSH- und fT4-Konzentrationen

Des Weiteren hat die vorliegende Untersuchung gezeigt, dass die absolute Höhe der Konzentrationen von TSH keine eindeutige Aussage bezüglich der Form der Hypothyreose liefern kann. Zwar wiesen alle Kinder mit persistierender Hypothyreose Werte über 50 mU/l auf und die Höhe der Konzentrationen bei Kindern mit transienter Hypothyreose war im Mittel etwas niedriger angesiedelt (siehe Abbildung 8). Jedoch kann im Umkehrschluss nicht die Aussage getroffen werden, dass bei hohen TSH-Werten die Wahrscheinlichkeit einer persistierenden CH höher ist. Kind Pass.14 zeigte nach unauffälligem Erstscreening ein TSH von 1004 mU/l und muss nach positivem Auslassversuch aktuell nicht mehr behandelt werden. Somit gilt die Diagnose einer transienten Hypothyreose als bestätigt.

Dieses Ergebnis lässt sich auch in der Literatur replizieren. Vigone et al. veröffentlichten 2014 eine ähnliche Studie im Journal of Pediatrics. Dort fanden sich ebenfalls frühgeborene Kinder mit einer transienten Hypothyreose, die TSH-Werte über 50 mU/l aufwiesen [150]. Ähnlich postulieren auch Mengreli et al. und Srinivasan et al., dass die absolute Höhe von TSH keine Auskunft über die Dauer der Funktionsstörung geben kann [55, 122]. Ob Kinder mit einer bestimmten Höhe an TSH mehr von einer L-Thyroxin-Therapie profitieren ist nicht abschließend geklärt. In dieser Studie wurden alle 35 Kinder zunächst mit L-Thyroxin behandelt. Die aktuellen Guidelines geben einen TSH-Cut-off-Wert von 40 mU/l im Screening an, der eine sofortige Therapie mit L-Thyroxin nach sich zieht [25]. Vigone et al. nehmen einen TSH-Wert von > 50 mU/l als Cut-off für eine sofortige Therapieeinleitung bei den Kindern, um das Risiko einer geistigen Behinderung zu minimieren [150]. Welche Formen der Hypothyreose in der Neugeborenenperiode behandlungsbedürftig sind, ist aktuell Gegenstand

vieler wissenschaftlicher Diskussionen. Eine mögliche Option um dieser Problematik entgegen zu wirken, wäre eine gleichzeitige Detektion von TSH und fT4 bereits zum Screening-Zeitpunkt für Kinder, die ein erhöhtes Risiko für eine SD-Funktionsstörung haben. Zu dieser Risikogruppe gehören alle Patienten der Studie durch ihre extreme Frühgeburtlichkeit. Besonders wichtig sind vor allem die engmaschige Kontrolle dieser Kinder und der Auslassversuch im Alter von 2 Jahren, um eine Übertherapie zu vermeiden.

Auch bezüglich der Konzentrationen für T4 und fT4 lassen sich anhand der erhobenen Daten in dieser Untersuchung zahlreiche Aussagen treffen. Es gibt Studien, die einen maternalen Transfer von fT4/T4 über die Plazenta auf das Kind belegen können. Somit kann in den ersten Tagen nach der Geburt eine T4- oder fT4-Messung noch falsch-hoch sein [14]. Außerdem ist bekannt, dass der fT4-Wert bei frühgeborenen Kindern und bei postnatal schwer kranken Kindern starken Schwankungen unterliegt. Das Ausmaß der Schwankungen ist abhängig vom Gestationsalter. Dies gilt vor allem für Kinder mit einer Schwangerschaftsdauer von weniger als 30 SSW [151]. Aus den genannten Gründen ist eine einmalige Messung von T4 oder fT4 nicht aussagekräftig. Bis zum korrigierten Alter von 32 vollendeten Schwangerschaftswochen sollte eine longitudinale Überwachung von TSH und fT4 im Rhythmus von 14 Tagen für eine hinreichende Aussagekraft erfolgen. Bei dieser Untersuchung fallen die Werte zweier Kinder mit Hyperthyreotropinämie auf. Bei Kind Hyp. 23 und Kind Hyp. 29 zeigen sich periphere Hormone (fT4: 0,61 ng/dl bzw. 0,58 ng/dl), die zunächst auf eine transiente oder persistierende Hypothyreose hinweisen. Nach genauerer Analyse und Einordnung der Laborwerte nach den Angaben von Röschinger et al. sind diese Werte jedoch nicht als erniedrigt zu werten, da diese Werte nach dem 20. Lebenstag im Blut gemessen wurden. Zusätzlich zeigen diese beiden Kinder bei der Konfirmationsdiagnostik eher niedrige Werte für TSH (28,68 mU/l bzw. 6,68 mU/l). Frühere Werte von fT4 wurden nicht erhoben. Möglicherweise waren diese vor allem bei Kind Hyp. 29, welches nach 24+3 SSW auf die Welt kam deutlich niedriger, was zunächst eine Einordnung als transiente oder persistierende CH nahegelegt hätte. Diese Beobachtung weist darauf hin, dass eine längsschnittlich angelegte Überwachung sowohl von TSH als auch von fT4 sehr sinnvoll ist. Diese sollte mindestens bis zum korrigierten SS-Alter von 32 vollendeten Wochen erfolgen. Bei Kindern, die nach der 34. vollendeten SSW auf die Welt gekommen sind, gleichen sich die postnatalen Werte für fT4 denen reifgeborener Kinder an [68, 70]. Möglicherweise stellt dieser Zeitpunkt eine gute Möglichkeit für eine weitere Screening-Kontrolle dar.

5.1.7 Einordnung in die bisherigen Screening-Empfehlungen

Die aktuelle Leitlinie der European Society for Paediatric Endocrinology für das Screening auf Hypothyreose und auch die Vorschläge zur Verbesserung der Screening-Bedingungen für frühgeborene Kinder wurden bereits ausführlich in den Punkten 2.3 und 2.4 ausgearbeitet. Auch die Vorgaben der Kinder-Richtlinie, die die Durchführung der Untersuchungen in Deutschland regeln, wurden beleuchtet.

Aufgrund der unklaren Studienlage haben sich Experten für folgende Handlungsempfehlungen für besonders frühgeborene Kinder ausgesprochen [71]:

- Primäre Detektion von TSH und fT4
- Durchführung der Untersuchungen in einem Labor der Neonatologie
- Untersuchung im Alter von 10 Lebenstagen
- Prophylaktische Therapie aller frühgeborenen Kinder unter 30 vollendeten SSW nicht empfohlen
- TSH-Screening einer Trockenblutkarte im korrigierten SS-Alter von 32 vollendeten Wochen als Abschluss des Screening-Vorgangs
- Auslassversuch gemäß den AWMF-Leitlinien und Interpretation durch einen erfahrenen pädiatrischen Endokrinologen

Anhand der Daten dieser Studie kann die Aussage getroffen werden, dass die vier Kinder mit einer persistierenden kongenitalen Hypothyreose, die im ersten Screening nicht entdeckt wurden, durch eine frühe fT4-Detektion möglicherweise schneller hätten erkannt und behandelt werden können. Kind Pers. 8 hat in den ersten Lebenstagen Dopamin verabreicht bekommen, was, wie bereits beschrieben, die TSH-Ausschüttung verzögern kann. Durch eine primäre Detektion von fT4 wäre das Kind möglicherweise direkt aufgefallen und hätte behandelt werden können. Eine Screening-Kontrolle im Alter von 32 korrigierten SSW kann anhand dieser Daten unumstritten empfohlen werden. Die vier unentdeckten Kinder mit persistierender Hypothyreose sowie alle Kinder mit transienter Hypothyreose zeigten sich in der ersten Screening-Kontrolle auffällig. Die Kontrolle wurde jedoch zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt. Der Ansatz, besonders unreife Kinder (unter 32 SSW) bis zum Alter von 32 korrigierten SSW im Rhythmus von 14 Tagen zu kontrollieren, könnte bei zuverlässiger Durchführung eine gute Möglichkeit darstellen. Zur konsequenten Durchführung wäre eine Integration in Standards der einzelnen Intensiv- oder Wachstationen für Frühgeborene von Vorteil.

Eine longitudinale Kontrolle von fT4 sollte erfolgen, da die Werte bei den frühgeborenen Kindern der Studie noch starken Schwankungen unterliegen und auch durch den maternalen Transfer über die Plazenta mitbeeinflusst werden.

Bezüglich der Cut-offs haben sich die Werte von Röschinger et al. bei der retrospektiven Betrachtung der Kinder als sehr hilfreich erwiesen. Ob sie tatsächlich als allgemeingültig in die Leitlinie integriert werden können, kann noch nicht abschließend festgestellt werden und benötigt noch weitere Überprüfung in künftigen Studien und Untersuchungen.

Der Auslassversuch sollte konsequent im Alter von zwei Jahren durchgeführt werden, da dadurch zuverlässig zwischen einer persistierenden und einer transienten Hypothyreose unterschieden werden kann und mögliche Übertherapien der Kinder verhindert werden können.

5.2 Schwächen der Studie

In dieser Studie sind einige methodische Limitationen zu berücksichtigen. Mit 35 Kindern handelt es sich um eine kleine Fallzahl. Dies ist jedoch der Tatsache geschuldet, dass es sich bei dem Patientengut von extrem frühgeborenen Kindern unter 32 Schwangerschaftswochen mit postnatalen Auffälligkeiten in ihre Schilddrüsenfunktion nur um eine kleine Patientengruppe handelt. Nachdem alle Kinder, die in Bayern innerhalb der Jahre 1999 bis 2013 geboren und gescreent ($N=19036$) wurden, berücksichtigt wurden, handelt es sich um eine Vollerhebung. Außerdem gilt die konnatale Hypothyreose mit einer Prävalenz von 1:2.000-4.000 als seltene Erkrankung [152], weshalb eine größere Stichprobe in einem vertretbaren Zeitraum schwer zu rekrutieren ist.

Als weiterer Kritikpunkt sollte erwähnt werden, dass es sich bei den Werten von Röschinger et al. um Daten handelt, die von einem Expertenkonsens gebildet wurden. Für die Entwicklung wurden verschiedene Studien und Zahlen ausgewertet. Kritisch zu betrachten ist dabei, dass es sich um Studien aus verschiedenen Ländern, mit unterschiedlichen Laboratorien und zum Teil auch verschiedenen Screening-Methoden handelt. Trotz dieser Kritikpunkte waren die Werte bei Auswertung dieser retrospektiven Analyse sehr hilfreich für die Einordnung der Kinder, was ihren Wert unterstreicht. Von den anfangs angenommenen 35 persistierenden kongenitalen Hypothyreosen konnte nach Ende der Analyse nur bei neun Kindern die Diagnose endgültig gestellt werden und bei neun Kindern wurde die Therapie im Verlauf abgesetzt. Möglicherweise ist dies auch noch bei weiteren Kindern möglich.

5.3 Abschließende Beurteilung und Ausblick

Es handelt sich bei dieser Studie um eine populationsbasierte Untersuchung, das heißt, dass alle Kinder, die in Bayern im entsprechenden Zeitraum auf die Welt gekommen sind, berücksichtigt wurden. Dies stellt trotz der geringen Fallzahl von 35 Kindern einen großen Vorteil der Studie dar. Wie bereits erläutert, handelt es sich im Hinblick auf die Seltenheit des Auftretens einer persistierenden kongenitalen Hypothyreose um eine angemessene Fallzahl.

Ein weiterer positiver Aspekt ist der zum Teil sehr lange Beobachtungszeitraum der Patienten. Mit Hilfe der Langzeitstudie des LGL zur Untersuchung der kognitiven Entwicklung erkrankter Kinder konnten die Krankheitsverläufe zum Teil über bis zu zehn Jahre verfolgt werden. Durch diesen langen Nachbetrachtungszeitraum und die Menge an Daten, konnte eine noch genauere Analyse und Einordnung erfolgen.

Aus den Daten dieser retrospektiven Analyse ließen sich neue Aussagen über das Auftreten von Schilddrüsenfunktionsstörungen bei sehr unreifen frühgeborenen Kindern treffen und zudem Empfehlungen erarbeiten, wie das NGS bei dieser besonderen Populationsgruppe longitudinal gestaltet werden könnte:

- Das Risiko für eine transiente Hypothyreose ist bei frühgeborenen Kindern erhöht.
- Die absolute Höhe der TSH lässt keine große Aussage über die Art der SD-Funktionsstörung treffen. Daher sollte im Idealfall für Kinder mit Risikofaktoren bereits zum Screening-Zeitpunkt zeitgleich eine fT4-Messung erfolgen.
- Eine einmalige fT4-Messung im Alter von 32 (korrigierten) Schwangerschaftswochen ist nicht ausreichend, da die Werte noch durch den maternalen plazentaren Transfer beeinflusst sein können. Eine longitudinale Überwachung ist ratsam, eine Möglichkeit wären Messungen von TSH und fT4 im Abstand von 14 Tagen bis zum Zeitpunkt von 32 vollendeten SSW.
- Ein besonderes Augenmerk sollte beim Screening auf monozygote Mehrlingskinder gelegt werden.
- Ein Auslassversuch im Alter von 2-3 Jahren ist absoluter Goldstandard. Die Interpretation sollte von einem erfahrenen Kinderendokrinologen durchgeführt werden.

Die Arbeit zeigt außerdem das gehäufte Auftreten einer Hyperthyreotropinämie bei der entsprechenden Patientengruppe. Wie bereits beschrieben (siehe Punkt 2.2.1) besteht aktuell in der Literatur keine Einigkeit bezüglich einer Therapieinduktion. Auch Pathogenese und Auswirkungen auf die Entwicklung der Kinder sind bislang noch nicht ausreichend verstanden. Zukünftige Studien sollten initiiert werden um diese Art der Schilddrüsenfunktionsstörung genauer zu untersuchen.

6 FAZIT

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass durch diese retrospektive Analyse des Neugeborenen-Screenings zur kongenitalen Hypothyreose viele Aussagen bezüglich des Auftretens der Erkrankung und der Besonderheit bei dieser speziellen Populationsgruppe gemacht werden können. Aus den Daten konnten Empfehlungen für ein künftiges Vorgehen beim NGS abgeleitet werden.

Diese Erkenntnisse gewinnen in der heutigen Gesellschaft zunehmend an Brisanz. Wie bereits erwähnt, wächst die Population an frühgeborenen Kindern in Deutschland durch den beschriebenen Wandel der Gesellschaft. Um dieser Patientengruppe medizinisch gerecht zu werden, sollte weiter intensiv an Erkrankungen geforscht werden, die bei diesen Kindern vermehrt auftreten, wie beispielsweise eine transiente Hypothyreose.

Durch eine zukünftige Anwendung der erarbeiteten Empfehlungen sollen zum einen alle frühgeborenen Kinder mit Schilddrüsenfunktionsstörung früh entdeckt und adäquat therapiert werden. Zum anderen sollen aber durch eine konsequente Durchführung des Auslassversuches Kinder mit transienter Hypothyreose im Verlauf besser betreut werden und ein Absetzen der Therapie, sofern dies möglich ist, gewährleistet werden.

Die Populationsgruppe der frühgeborenen Kinder unter 32 Schwangerschaftswochen ist allein durch ihre körperliche Unreife vielen Risiken ausgesetzt. Der medizinische Fortschritt in den letzten 20 Jahren hat bereits für deutlich verbesserte Überlebenschancen gesorgt. Die schnellstmögliche Herstellung einer euthyreoten Stoffwechsellage durch ein verbessertes NGS bei den Frühgeborenen stellt einen weiteren wichtigen Baustein bei der Behandlung dieser Kinder dar. Weitere Untersuchungen, vor allem in Bezug auf eine Behandlungsindikation bei alleiniger TSH-Erhöhung sollten jedoch angestrebt werden, um das Outcome der Kinder weiter zu verbessern.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Statistisches Bundesamt. *Natürliche Bevölkerungsbewegung, Lebendgeborene nach dem Alter der Mutter*. 2016 25.02.2019; Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/LebendgeboreneAlter.html>.
2. Bundestag, D., *Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz–EschG)*. Berlin. Bundesgesetzblatt, 1990. **8**: p. 2746.
3. Pohl, K., et al., *Die alte Erstgebärende–ein Risiko?* Geburtshilfe Frauenheilkd, 2006. **66**(S 01): p. PO_G_01_15.
4. Rastogi, M.V. and S.H. LaFranchi, *Congenital hypothyroidism*. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2010. **5**: p. 17-17.
5. Green, W.L., *The Thyroid*. 1987: Butterworth-Heinemann Limited.
6. Bischofberger, J., et al., *Physiologie*. 2012, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York.
7. Rassow, J., et al., *Duale Reihe Biochemie*. Rassow, J., Hauser, K., Netzker, R., Deutzmann, R.(Autoren), 2006: p. 174-176.
8. De Felice, M. and R. Di Lauro, *Thyroid Development and Its Disorders: Genetics and Molecular Mechanisms*. Endocrine Reviews, 2004. **25**(5): p. 722-746.
9. Thorpe-Beeston, J.G., K.H. Nicolaides, and A.M. McGregor, *Fetal thyroid function*. Thyroid, 1992. **2**(3): p. 207-17.
10. Ballabio, M., et al., *Maturation of thyroid function in normal human fetuses*. Clin Endocrinol (Oxf), 1989. **31**(5): p. 565-71.

11. Thorpe-Beeston, J.G., et al., *Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus*. N Engl J Med, 1991. **324**(8): p. 532-6.
12. Obregon, M.J., et al., *Ontogenesis of thyroid function and interactions with maternal function*. Endocr Dev, 2007. **10**: p. 86-98.
13. Contempre, B., et al., *Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy*. J Clin Endocrinol Metab, 1993. **77**(6): p. 1719-22.
14. Vulsma, T., M.H. Gons, and J.J.M. de Vijlder, *Maternal-Fetal Transfer of Thyroxine in Congenital Hypothyroidism Due to a Total Organification Defect or Thyroid Agenesis*. New England Journal of Medicine, 1989. **321**(1): p. 13-16.
15. Delange, F., *Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition*. Public Health Nutr, 2007. **10**(12a): p. 1571-80; discussion 1581-3.
16. Chung, H.R., *Adrenal and thyroid function in the fetus and preterm infant*. Korean J Pediatr, 2014. **57**(10): p. 425-33.
17. Fisher, D.A., *Fetal-Perinatal Thyroid Physiology*, in *Developmental Endocrinology: From Research to Clinical Practice*, E.A. Eugster and O.H. Pescovitz, Editors. 2002, Humana Press: Totowa, NJ. p. 595
18. Smerdely, P., et al., *Topical iodine-containing antiseptics and neonatal hypothyroidism in very-low-birthweight infants*. Lancet, 1989. **2**(8664): p. 661-4.
19. Burrow, G.N., D.A. Fisher, and P.R. Larsen, *Maternal and Fetal Thyroid Function*. New England Journal of Medicine, 1994. **331**(16): p. 1072-1078.
20. Behrends, J., et al., *Duale Reihe Physiologie*. 2012: Thieme Stuttgart.
21. Gramer, G., U. Nennstiel-Ratzel, and G. Hoffmann, *50 Jahre Neugeborenenenscreening in Deutschland*. Monatsschrift Kinderheilkunde, 2017: p. 1-7.

22. Nagasaki, K., et al., *A study of the etiology of congenital hypothyroidism in the Niigata prefecture of Japan in patients born between 1989 and 2005 and evaluated at ages 5-19*. Thyroid, 2011. **21**(4): p. 361-5.
23. Leger, J., et al., *Thyroid developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital hypothyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(2): p. 575-80.
24. Hanna, C.E., et al., *Detection of congenital hypopituitary hypothyroidism: ten-year experience in the Northwest Regional Screening Program*. J Pediatr, 1986. **109**(6): p. 959-64.
25. Leger, J., et al., *European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism*. Horm Res Paediatr, 2014. **81**(2): p. 80-103.
26. Eugster, E.A., et al., *Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism*. J Pediatr, 2004. **144**(5): p. 643-7.
27. LaFranchi, S.H., *Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(10): p. 2959-67.
28. Weber, G., et al., *Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. Italian Collaborative Study on Transient Hypothyroidism*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1998. **79**(1): p. F70-2.
29. Gaudino, R., et al., *Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study*. Clin Endocrinol (Oxf), 2005. **62**(4): p. 444-8.
30. Delange, F., et al., *Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants*. J Pediatr, 1984. **105**(3): p. 462-9.

31. Zakarija, M., J.M. McKenzie, and M.S. Eidson, *Transient neonatal hypothyroidism: characterization of maternal antibodies to the thyrotropin receptor*. J Clin Endocrinol Metab, 1990. **70**(5): p. 1239-46.
32. Bartalena, L., et al., *Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment*. J Endocrinol Invest, 2001. **24**(2): p. 116-30.
33. Linder, N., et al., *Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants*. J Pediatr, 1997. **131**(3): p. 434-9.
34. Mouat, F., et al., *Massive hepatic hemangioendothelioma and consumptive hypothyroidism*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2008. **21**(7): p. 701-3.
35. Maruo, Y., et al., *Transient congenital hypothyroidism caused by biallelic mutations of the dual oxidase 2 gene in Japanese patients detected by a neonatal screening program*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(11): p. 4261-7.
36. Calaciura, F., et al., *Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(7): p. 3209-14.
37. Zung, A., et al., *Neonatal hyperthyrotropinemia: population characteristics, diagnosis, management and outcome after cessation of therapy*. Clinical Endocrinology, 2010. **72**(2): p. 264-271.
38. Grob, F., et al., *Hyperthyrotropinemia is common in preterm infants who are born small for gestational age*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2020. **33**(3): p. 375-382.
39. Van Vliet, G. and J. Deladoëy, *Diagnosis, treatment and outcome of congenital hypothyroidism*, in *Paediatric Thyroidology*. 2014, Karger Publishers. p. 50-59.
40. Kang, M.J., et al., *Three-year follow-up of children with abnormal newborn screening results for congenital hypothyroidism*. Pediatr Neonatol, 2017.

41. Cody, D., et al., *The differing outcomes of hyperthyrotropinaemia*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2003. **16**(3): p. 375-8.
42. Krude, P.H., *S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Primären angeborenen Hypothyreose*. Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, 2010. **027/017**: p. 24.
43. Fisher, D.A., et al., *The hypothalamic-pituitary-thyroid negative feedback control axis in children with treated congenital hypothyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(8): p. 2722-7.
44. Rose, S.R., et al., *Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism*. Pediatrics, 2006. **117**(6): p. 2290-303.
45. LaFranchi, S.H., *Screening preterm infants for congenital hypothyroidism: better the second time around*. J Pediatr, 2014. **164**(6): p. 1259-61.
46. Rapaport, R., S.R. Rose, and M. Freemark, *Hypothyroxinemia in the preterm infant: the benefits and risks of thyroxine treatment*. J Pediatr, 2001. **139**(2): p. 182-8.
47. Uhrmann, S., et al., *Frequency of transient hypothyroxinaemia in low birthweight infants. Potential pitfall for neonatal screening programmes*. Arch Dis Child, 1981. **56**(3): p. 214-7.
48. Woo, H.C., et al., *Congenital hypothyroidism with a delayed thyroid-stimulating hormone elevation in very premature infants: incidence and growth and developmental outcomes*. J Pediatr, 2011. **158**(4): p. 538-42.
49. Scratch, S.E., et al., *Free thyroxine levels after very preterm birth and neurodevelopmental outcomes at age 7 years*. Pediatrics, 2014. **133**(4): p. e955-63.
50. Reuss, M.L., et al., *The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age*. N Engl J Med, 1996. **334**(13): p. 821-7.

51. Mandel, S.J., et al., *Atypical hypothyroidism and the very low birthweight infant*. *Thyroid*, 2000. **10**(8): p. 693-5.
52. Harris, K.B. and K.A. Pass, *Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States*. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2007. **91**(3): p. 268-277.
53. Roberts, H.E., et al., *Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, 1979-1992*. *American Journal of Medical Genetics*, 1997. **71**(1): p. 29-32.
54. LaFranchi, S.H., et al., *Neonatal hypothyroidism detected by the northwest regional screening program*. *Pediatrics*, 1979. **63**(2): p. 180-191.
55. Srinivasan, R., et al., *Permanent and transient congenital hypothyroidism in preterm infants*. *Acta Paediatr*, 2012. **101**(4): p. e179-82.
56. Larson, C., et al., *Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism*. *J Pediatr*, 2003. **143**(5): p. 587-91.
57. Gortner, L., S. Meyer, and F.C. Sitzmann, *Duale Reihe Pädiatrie*. Georg Thieme Verlag, 2012. **4**: p. 331-356.
58. Grant, D.B., et al., *Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features*. *Archives of Disease in Childhood*, 1992. **67**(1): p. 87-90.
59. Bongers-Schokking, J.J. and S.M. de Muinck Keizer-Schrama, *Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism*. *J Pediatr*, 2005. **147**(6): p. 768-74.
60. Arenz, S., S. Avenarius, and N. Bachmaier, *Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen*. 2010: Georg Thieme Verlag.

61. Voigt, M., et al., *[New percentile values for the anthropometric dimensions of singleton neonates: analysis of perinatal survey data of 2007-2011 from all 16 states of Germany]*. Z Geburtshilfe Neonatol, 2014. **218**(5): p. 210-7.
62. Voigt, M., et al., *[New percentile values for the anthropometric dimensions of twin neonates: analysis of perinatal survey data of 2007-2011 from all 16 states of Germany]*. Z Geburtshilfe Neonatol, 2014. **218**(6): p. 254-60.
63. Uhrmann, S., et al., *Thyroid function in the preterm infant: a longitudinal assessment*. J Pediatr, 1978. **92**(6): p. 968-73.
64. Frank, J.E., et al., *Thyroid function in very low birth weight infants: effects on neonatal hypothyroidism screening*. The Journal of pediatrics, 1996. **128**(4): p. 548-554.
65. Van den Berghe, G., F. de Zegher, and P. Lauwers, *Dopamine suppresses pituitary function in infants and children*. Crit Care Med, 1994. **22**(11): p. 1747-53.
66. Wilber, J.F. and R.D. Utiger, *The effect of glucocorticoids on thyrotropin secretion*. J Clin Invest, 1969. **48**(11): p. 2096-103.
67. Pyati, S.P., et al., *Absorption of iodine in the neonate following topical use of povidone iodine*. J Pediatr, 1977. **91**(5): p. 825-8.
68. Murphy, N., et al., *The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in preterm infants; changes in the first 24 hours of postnatal life*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(6): p. 2824-31.
69. Klein, A.H., et al., *Developmental changes in pituitary-thyroid function in the human fetus and newborn*. Early Hum Dev, 1982. **6**(4): p. 321-30.
70. Williams, F.L., et al., *Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(11): p. 5314-20.

71. Röschinger, W., et al., *Kongenitale Hypothyreose - Falsch negative Resultate im Neugeborenen-Screening von Frühgeborenen (unveröffentlicht)*, in *DGKI-Screeningkommissions-Sitzung*. 2013.
72. Chung, H.R., et al., *High incidence of thyroid dysfunction in preterm infants*. J Korean Med Sci, 2009. **24**(4): p. 627-31.
73. Dilli, D., et al., *Serum thyroid hormone levels in preterm infants born before 33 weeks of gestation and association of transient hypothyroxinemia with postnatal characteristics*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2010. **23**(9): p. 899-912.
74. Rooman, R.P., et al., *Low thyroxinaemia occurs in the majority of very preterm newborns*. Eur J Pediatr, 1996. **155**(3): p. 211-5.
75. Zhu, L., et al., *Reference intervals for serum thyroid hormones in preterm hospitalized infants*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2013. **26**(5-6): p. 463-7.
76. Nennstiel-Ratzel, U., A. Lüders, and O. Blankenstein, *Neugeborenencreening: ein Paradebeispiel für effektive Sekundärprävention*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2015. **58**(2): p. 139-145.
77. G-BA, *Beschluss über eine Änderung der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien) zur Einführung des erweiterten Neugeborenen-Screenings*. Deutsches Ärzteblatt 102 (16): A1158-63, 2005.
78. (G-BA), G.B.d.Ä.u.K., *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinie), in der Fassung vom 18. Juni 2015, zuletzt geändert am 14. Mai 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 29.05.2020 B6, in Kraft getreten am 25. März 2020*. 2020.
79. Röschinger, W., et al., *Neue Zielerkrankungen im Neugeborenencreening*. Monatsschrift Kinderheilkunde, 2015. **163**(2): p. 142-149.

80. Nennstiel; Uta, H.K., Müller-Felber; Wolfgang, Röschinger, Wulf, *Neugeborenen-Screening auf Cystinose und Spinale Muskelatrophie*. Bayerisches Ärzteblatt 3/2018: p. Seite 107.
81. Bundesausschuss, G., *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung des Beratungsverfahrens: Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V i. V. m. § 26 SGB V*. Mai 2018.
82. Bundesausschuss, G., *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung des Beratungsverfahrens: Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf Spinale Muskelatrophie*. November 2018.
83. Nennstiel-Ratzel U., H.G.F., Lindner M., *Neugeborenencreening auf Stoffwechsel- und Hormonstörungen - Herausforderungen in Klinik und Praxis*. Monatsschrift Kinderheilkunde, 2011. **09/2011**: p. 159:814–820.
84. Harms, E. and B. Olgemöller, *Neugeborenencreening auf Stoffwechselerkrankungen und Endokrinopathien*. Dtsch Arztebl International, 2011. **108**(1-2): p. 11-22.
85. Liebl, B., et al., *Very high compliance in an expanded MS-MS-based newborn screening program despite written parental consent*. Prev Med, 2002. **34**(2): p. 127-31.
86. Nennstiel, U., et al. *S2k-Leitlinie: Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien und Mukoviszidose. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)*, . 2019, August 28; Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-012l_S2k_Neugeborenencreening_2019-04.pdf.
87. Zabransky, S., *Neugeborenencreening auf Endokrinopathien*. Monatsschrift Kinderheilkunde, 2009. **157**(12): p. 1215.
88. Gramer, G., et al., *Neugeborenencreening 2020*. Monatsschrift Kinderheilkunde, 2017. **165**(3): p. 216-225.

89. Geelhoed, E.A., et al., *Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism*. J Paediatr Child Health, 2005. **41**(11): p. 575-9.
90. Kollati, Y., et al., *Congenital Hypothyroidism: Facts, Facets & Therapy*. Curr Pharm Des, 2017.
91. Wang, S.T., S. Pizzolato, and H.P. Demshar, *Diagnostic effectiveness of TSH screening and of T4 with secondary TSH screening for newborn congenital hypothyroidism*. Clin Chim Acta, 1998. **274**(2): p. 151-8.
92. Pearce, E.N., *Iodine deficiency in children*, in *Paediatric Thyroidology*. 2014, Karger Publishers. p. 130-138.
93. Wolff, J. and I.L. Chaikoff, *Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function*. J Biol Chem, 1948. **174**(2): p. 555-64.
94. Braverman, L.E. and S.H. Ingbar, *Changes in thyroidal function during adaption to large doses of iodide*. J Clin Invest, 1963. **42**: p. 1216-31.
95. Brown, R. and S. Huang, *Thyroid and its disorders*. In; Brook C, Clayton P, Brown R, eds. *Brook's clinical endocrinology*. Malden, Mass. 2005, Blackwell Publishing.
96. Krassas, G.E., W. Kiess, and S.A. Rivkees, *Diseases of the thyroid in childhood and adolescence*. 2007: Karger Basel, New York.
97. Lentze, M.J., et al., *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*. 2013: Springer-Verlag.
98. Thaker, V.V., et al., *Iodine-induced hypothyroidism in full-term infants with congenital heart disease: more common than currently appreciated?* J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(10): p. 3521-6.
99. Connelly, K.J., et al., *Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion*. J Pediatr, 2012. **161**(4): p. 760-2.

100. Lomenick, J.P., W.A. Jackson, and P.F. Backeljauw, *Amiodarone-induced neonatal hypothyroidism: a unique form of transient early-onset hypothyroidism*. J Perinatol, 2004. **24**(6): p. 397-9.
101. Eng, P.H., et al., *Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein*. Endocrinology, 1999. **140**(8): p. 3404-3410.
102. Lee, E., et al., *Effect of acute high dose dobutamine administration on serum thyrotrophin (TSH)*. Clin Endocrinol (Oxf), 1999. **50**(4): p. 487-92.
103. Re, R.N., et al., *The effect of glucocorticoid administration on human pituitary secretion of thyrotropin and prolactin*. J Clin Endocrinol Metab, 1976. **43**(2): p. 338-46.
104. Filippi, L., et al., *Dopamine versus dobutamine in very low birthweight infants: endocrine effects*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2007. **92**(5): p. F367-71.
105. Williams, F.L., et al., *Serum thyroid hormones in preterm infants: associations with postnatal illnesses and drug usage*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(11): p. 5954-63.
106. Miller, J., J. Tuerck, and J. Adams, *Newborn screening guidelines for premature and/or sick newborns; proposed guidelines*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
107. Abalovich, M., et al., *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(8 Suppl): p. S1-47.
108. Laurberg, P., et al., *Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association*. Eur J Endocrinol, 1998. **139**(6): p. 584-6.
109. Brown, R.S., et al., *Detection of thyrotropin binding inhibitory activity in neonatal blood spots*. J Clin Endocrinol Metab, 1993. **77**(4): p. 1005-8.

110. Pacaud, D., et al., *Outcome in three siblings with antibody-mediated transient congenital hypothyroidism*. J Pediatr, 1995. **127**(2): p. 275-7.
111. Marchant, B., et al., *The placental transfer of propylthiouracil, methimazole and carbimazole*. J Clin Endocrinol Metab, 1977. **45**(6): p. 1187-93.
112. Azizi, F. and A. Amouzegar, *Management of hyperthyroidism during pregnancy and lactation*. Eur J Endocrinol, 2011. **164**(6): p. 871-6.
113. Momotani, N., et al., *Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**(11): p. 3633-6.
114. Miller, J., et al., *Newborn screening for preterm, low birth weight, and sick newborns; approved guideline*. CLSI document I/LA, 2009: p. 1-69.
115. Olivieri, A., et al., *High risk of congenital hypothyroidism in multiple pregnancies*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(8): p. 3141-7.
116. Hall, J.G., *Twinning: mechanisms and genetic implications*. Curr Opin Genet Dev, 1996. **6**(3): p. 343-7.
117. Perry, R., et al., *Discordance of monozygotic twins for thyroid dysgenesis: implications for screening and for molecular pathophysiology*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(9): p. 4072-7.
118. Azam, A., et al., *Missed congenital hypothyroidism in an identical twin*. J Paediatr Child Health, 2012. **48**(10): p. 936-8.
119. Hinton, C.F., et al., *Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors: data from the United States, California, Massachusetts, New York, and Texas*. Pediatrics, 2010. **125** Suppl 2: p. S37-47.

120. Parks, J.S., et al., *The impact of transient hypothyroidism on the increasing rate of congenital hypothyroidism in the United States*. Pediatrics, 2010. **125 Suppl 2**: p. S54-63.
121. Hunter, M.K., et al., *Follow-up of newborns with low thyroxine and nonelevated thyroid-stimulating hormone—screening concentrations: Results of the 20-year experience in the Northwest Regional Newborn Screening Program*. The Journal of pediatrics, 1998. **132**(1): p. 70-74.
122. Mengreli, C., et al., *Screening for congenital hypothyroidism: the significance of threshold limit in false-negative results*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(9): p. 4283-90.
123. Korada, M., et al., *Repeat testing for congenital hypothyroidism in preterm infants is unnecessary with an appropriate thyroid stimulating hormone threshold*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2008. **93**(4): p. F286-8.
124. Vincent, M.A., et al., *Very low birth weight newborns do not need repeat screening for congenital hypothyroidism*. The Journal of pediatrics, 2002. **140**(3): p. 311-314.
125. Korada, S.M., et al., *Difficulties in selecting an appropriate neonatal thyroid stimulating hormone (TSH) screening threshold*. Arch Dis Child, 2010. **95**(3): p. 169-73.
126. Corbetta, C., et al., *A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH)*. Clin Endocrinol (Oxf), 2009. **71**(5): p. 739-45.
127. Lee, J.H., et al., *Thyroid dysfunction in very low birth weight preterm infants*. Korean J Pediatr, 2015. **58**(6): p. 224-9.
128. Kok, J.H., et al., *Normal ranges of T4 screening values in low birthweight infants*. Arch Dis Child, 1983. **58**(3): p. 190-4.
129. Adams, L.M., et al., *Reference ranges for newer thyroid function tests in premature infants*. J Pediatr, 1995. **126**(1): p. 122-7.

130. Niwa, F., et al., *Hyperthyrotropinemia at 2 weeks of age indicates thyroid dysfunction and predicts the occurrence of delayed elevation of thyrotropin in very low birth weight infants*. Clin Endocrinol (Oxf), 2012. **77**(2): p. 255-61.
131. Tylek-Lemanska, D., M. Kumorowicz-Kopiec, and J. Starzyk, *Screening for congenital hypothyroidism: the value of retesting after four weeks in neonates with low and very low birth weight*. J Med Screen, 2005. **12**(4): p. 166-9.
132. LaFranchi S., M., *Thyroid physiology and screening in preterm infants*. 2016, David S. Cooper, MD, Mitchell E. Geffner, MD, Alison G. Hoppin, MD: UpToDate.
133. Hashemipour, M., et al., *Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight neonates: A systematic review*. Pediatr Neonatol, 2017.
134. Labor Becker, O.u.K. *Neugeborenen-Screening: TSH-Screening auf kongenitale Hypothyreose*. 2010 04.07.2017 16:07 Uhr; <https://www.labor-becker.de/leistungsverzeichnis/stichwort/neugeborenen-screening-tsh-screening-auf-kongenitale-hypothyreose.html>].
135. Bortz, J. and N. Döring, *Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler: Limitierte Sonderausgabe*. 2007: Springer Berlin Heidelberg.
136. Schmid, I., *Ambulanzmanual Pädiatrie von AZ*. 2012: Springer-Verlag.
137. Radetti, G., et al., *Prematurity may be a risk factor for thyroid dysfunction in childhood*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(1): p. 155-9.
138. Eugène, D., A. Djemli, and G. Van Vliet, *Sexual Dimorphism of Thyroid Function in Newborns with Congenital Hypothyroidism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(5): p. 2696-2700.
139. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. *Jod in Bayern*. 2012, Mai 05 26.02.2019]; Available from: <https://www.lgl.bayern.de/lebensmittel/chemie/schwermetalle/jod/index.htm>.

140. Delange, F., *Optimal iodine nutrition during pregnancy, lactation and the neonatal period*. Int J Endocrinol Metab, 2004. **2**(1): p. 1-12.
141. Hume, R., et al., *Human Fetal and Cord Serum Thyroid Hormones: Developmental Trends and Interrelationships*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(8): p. 4097-4103.
142. Liu, C., et al., *Small for gestational age is a risk factor for thyroid dysfunction in preterm newborns*. BMC Pediatr, 2020. **20**(1): p. 179.
143. Uchiyama, A., et al., *Small for gestational age is a risk factor for the development of delayed thyrotropin elevation in infants weighing less than 2000 g*. Clinical Endocrinology, 2018. **89**(4): p. 431-436.
144. Kaluarachchi, D.C., et al., *Congenital hypothyroidism with delayed thyroid-stimulating hormone elevation in premature infants born at less than 30 weeks gestation*. J Perinatol, 2017. **37**(3): p. 277-282.
145. Ogilvy-Stuart, A.L., *Neonatal thyroid disorders*. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition, 2002. **87**(3): p. F165-F171.
146. van Wassenae, A.G., et al., *Free Thyroxine Levels During the First Weeks of Life and Neurodevelopmental Outcome Until the Age of 5 Years in Very Preterm Infants*. Pediatrics, 2002. **110**(3): p. 534-539.
147. Rabbiosi, S., et al., *Congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland: analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(4): p. 1395-402.
148. Passet-Wittig, J., *Unerfüllte Kinderwünsche und Reproduktionsmedizin: eine sozialwissenschaftliche Analyse von Paaren in Kinderwunschbehandlung*. Vol. 49. 2017: Verlag Barbara Budrich.

149. Destatis - Statistisches Bundesamt. *Daten zu den Mehrlingsgeburten für die Jahre 2012 bis 2017*. 2019, March 26; Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/geburten-mehrlinge.html>.
150. Vigone, M.C., et al., *Evolution of thyroid function in preterm infants detected by screening for congenital hypothyroidism*. J Pediatr, 2014. **164**(6): p. 1296-302.
151. van Wassenaer, A.G., et al., *Thyroid function in very preterm infants: influences of gestational age and disease*. Pediatr Res, 1997. **42**(5): p. 604-9.
152. Bundesgesundheitsministerium. *Seltene Erkrankungen*. 2018, November 13; Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html>.

8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AGS	Adrenogenitales Syndrom
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom mit Hyperaktivitätskomponente
CAT	Carnitin-Acylcarnitin-Translocase-Mangel
CF	Cystische Fibrose (Mukoviszidose)
CH	Kongenitale Hypothyreose
CPT-I und -II	Carnitin-Palmitoyl-Transferase-I-Mangel (-II-)
DD	Differenzialdiagnose
EDTA	Ethylendiamintetraazetat
ELBW	Extremely-low-birth-weight
FFTS	feto-fetales Transfusionssyndrom
(f)T3	(freies) 3,5,3'-Triiodthyronin
(f)T4	(freies) Thyroxin
GA I	Glutaracidurie Typ I
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
GG	Geburtsgewicht
HPA	Hyperphenylalaninämie
HT	Hyperthyreotropinämie
IgG	Immunglobuline vom Typ G
IVA	Isovalerianacidämie
k.A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall

LBW	Low-birth-weight
LCHAD	Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenasemangel
LGA	Large for gestational age
LGL	Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
MCAD	Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
MEAN	Mittelwert
MSUD	Ahornsirupkrankheit
NG	Neugeborenes
NGS	Neugeborenen-Screening
NTH	Neonatale transiente Hypothyreose
PKU	Phenylketonurie
SD	Schilddrüse
SGA	Small for gestational age
SSW	Schwangerschaftswochen
TBG	thyroxinbindende Globulin
TBPA	thyroxinbindende Präalbumin
TG	Thyreoglobulin
TgAk	Thyreoglobulin-Antikörper
TMS	Tandem-Massenspektrometrie
TPO-Ak	Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase
TRAK	TSH-Rezeptorautoantikörper
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TSH	thyreoideastimulierendes Hormon
V.a.	Verdacht auf

VLBW

Very-low-birth-weight

VLCAD

Very-Long-Chain-Acyl-CoA-
Dehydrogenasemangel

9 DANKSAGUNG

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. Heinrich Schmidt, Leiter der Abteilung für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie des Dr. von Haunerschen Kinderspitals bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner professionellen Leitung durchzuführen. Ich freue mich sehr über das entgegengebrachte Vertrauen und das Überlassen der Arbeit und bin dankbar für die freundschaftliche angenehme Arbeitsatmosphäre, die vielen wertvollen Anregungen und die stete Hilfsbereitschaft, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dr. med. Uta Nennstiel, Frau Dr. Birgit Odenwald und dem gesamten Team des Landesamtes für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit in Oberschleißheim für die hervorragende Betreuung und die enorme Hilfsbereitschaft bedanken. Auch für die vielen hilfreichen Anregungen beim Fertigstellen der Arbeit möchte ich mich insbesondere nochmals bei Frau Dr. Birgit Odenwald ganz herzlich bedanken.

Bei meinem Partner, meinen Eltern und insbesondere bei meiner großen Schwester Sina möchte ich mich für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums und beim Erstellen dieser Arbeit ganz besonders herzlich bedanken. Ohne deren Engagement und Unterstützung wäre es mir nicht möglich gewesen, das Studium und diese Arbeit erfolgreich abzuschließend.

10 ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, dass ich die Dissertation selbständig angefertigt habe und mich außer der angegebenen Hilfsmittel keiner weiteren Hilfsmittel bedient habe. Alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen.

Die hier vorgelegte Dissertation wurde nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht.

München, 19.10.2020

Aline Marie Fischer